

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-171848

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月29日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 C 237/40		C 0 7 C 237/40	
A 6 1 K 31/00	6 0 3	A 6 1 K 31/00	6 0 3 L
			6 0 3 N
	6 0 6		6 0 6 F
31/16		31/16	
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 72 頁) 最終頁に続く			

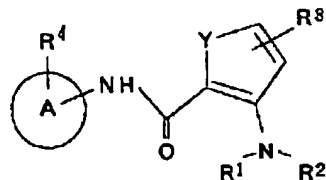
(21) 出願番号	特願平10-270721	(71) 出願人	000237204 富士レビオ株式会社 東京都中央区日本橋浜町 2 丁目 62 番 5 号
(22) 出願日	平成10年(1998) 9 月 25 日	(72) 発明者	伊川 博 東京都中央区日本橋浜町 2 丁目 62 番 5 号 富士レビオ株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平9-277942	(72) 発明者	西村 雅人 東京都中央区日本橋浜町 2 丁目 62 番 5 号 富士レビオ株式会社内
(32) 優先日	平 9 (1997) 9 月 26 日	(72) 発明者	岡田 啓示 東京都中央区日本橋浜町 2 丁目 62 番 5 号 富士レビオ株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 芳香族アミド誘導体

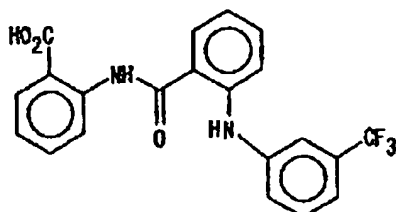
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病等の成人病のリスクファクターとなる内臓脂肪症候群の治療に有効な A C C 活性阻害剤としての新規な芳香族アミド誘導体の提供。

【解決手段】 一般式



具体的には、例えば

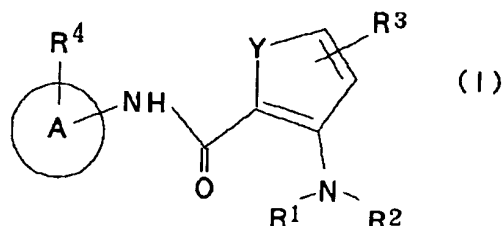


で表される芳香族アミド誘導体。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式

## 【化1】



で表される芳香族アミド誘導体

(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は水素原子、置換もしくは無置換の  $C_1 \sim C_{12}$  のアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を示し、更に、この  $R^1$  および  $R^2$  は、同時に水素原子となることはなく、またそれらが結合している窒素原子と一体になり結合して5～7員の環構造を形成することができ、

$R^3$  は水素原子、置換アミノ基、置換もしくは無置換の  $C_1 \sim C_{12}$  のアルキル基、置換もしくは無置換の  $C_2 \sim C_{12}$  のアルケニル基、置換もしくは無置換の  $C_2 \sim C_{12}$  のアルキニル基、置換もしくは無置換の  $C_1 \sim C_{12}$  のアルコキシ基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を示し、

Yは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$  で表される基、硫黄原子または酸素原子を示し、

$R^4$  は酸性官能基を示し、

環Aは置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基または置換もしくは無置換の環状アルキル基を示す。)

【請求項2】 環Aが1, 2位に置換位置を有する芳香族炭化水素基、1, 2位に置換位置を有する芳香族複素環基または1, 1位に置換位置を有する環状アルキル基である請求項1記載の芳香族アミド誘導体。

【請求項3】  $R^3$  が置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を置換基として有する  $C_1 \sim C_4$  アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を置換基として有する  $C_2 \sim C_4$  アルケニル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を置換基として有する  $C_2 \sim C_4$  アルキニル基、または置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を置換基として有する  $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基であり、 $R^1$  が置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を置換基として有する  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基である請求項2記載の芳香族アミド誘導体。

【請求項4】  $R^3$  が無置換の  $C_5 \sim C_{12}$  アルキル基、無置換の  $C_5 \sim C_{12}$  アルケニル基、無置換の  $C_5 \sim C_{12}$

アルキニル基または無置換の  $C_5 \sim C_{12}$  アルコキシ基であり、 $R^1$  が置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を置換基として有する  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基である請求項2記載の芳香族アミド誘導体。

【請求項5】  $R^3$  が水素原子であり、 $R^1$  が置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、または置換もしくは無置換の  $C_4 \sim C_{12}$  のアルキル基である請求項2記載の芳香族アミド誘導体。

【請求項6】 酸性官能基がカルボキシル基である請求項1記載の芳香族アミド誘導体。

【請求項7】 酸性官能基が一般式  $R^5 \text{ CONHSO}_2$  で表される基である請求項1記載の芳香族アミド誘導体(式中、 $R^5$  は置換もしくは無置換の  $C_1 \sim C_{12}$  のアルキル基、芳香族炭化水素基、置換アミノ基または置換もしくは無置換の  $C_1 \sim C_{12}$  のアルコキシ基である。)

【請求項8】 請求項1ないし7のいずれかに記載の芳香族アミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、芳香族アミド誘導体に係り、詳細にはAcetyl-CoA Carboxylase (以下、ACCと略記する場合もある) 阻害活性を有する新規な芳香族アミド誘導体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、内臓脂肪組織への中性脂肪、特にトリグリセリドの過剰蓄積は、高脂血症、高血圧症、動脈硬化症、心筋梗塞、耐糖能異常等の様々な疾患の主要なリスクファクターであることが明らかとなってきた。すなわち、内臓脂肪組織においては脂肪酸合成が活性化しており、この脂肪酸は門脈内に放出されるとインシュリン抵抗性を亢進し、さらに肝臓内に取り込まれトリグリセリドの原料として利用され、血漿中に放出されて高トリグリセリド血症を来すと考えられている。

【0003】一方、ACCはAcetyl-CoAよりMalonyl-CoAの合成を触媒する酵素であり、長鎖脂肪酸の生合成における律速酵素である。また、ACCによりAcetyl-CoAから合成されたMalonyl-CoA自体は、遊離長鎖脂肪酸のエネルギー源としての消費に関与するCarnitine acyltransferaseを制御していることが知られている。さらに、内臓脂肪組織における脂肪酸合成の活性化は、ACCの活性化が関与していると考えられている。したがって、ACC活性を阻害する薬剤は、生体内において長鎖脂肪酸の生合成を阻害すると同時に代謝を促進することにより生体内における長鎖脂肪酸量を減少させ、結果としてトリグリセリドの生合成を抑制することとなり、内臓脂肪の蓄積に基づく様々な疾患の治療および予防薬と

しての可能性を有する。

#### 【0004】

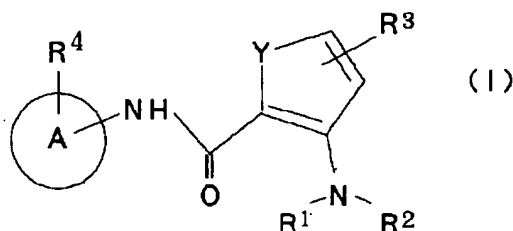
【発明が解決しようとする課題】本発明者らはかかる観点より、心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病等の成人病のリスクファクターとなる内臓脂肪症候群の治療に有効なACC活性阻害剤の探索を目的とし、鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表される芳香族アミド誘導体に優れたACC阻害活性が認められることを新規に見だし本発明を完成した。したがって、本発明は新規な芳香族アミド誘導体およびその塩を提供することを課題とし、またこれらの化合物を有効成分とする医薬、特にACC活性阻害剤を提供することを課題とする。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】かかる課題を解決するために、本発明は一般式

#### 【0006】

#### 【化2】



【0007】(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は水素原子、置換もしくは無置換の  $C_1 \sim C_{12}$  のアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を示し、更に、この  $R^1$  および  $R^2$  は、同時に水素原子となることなく、またそれらが結合している窒素原子と一体になり結合して5~7員の環構造を形成することができ、 $R^3$  は水素原子、置換アミノ基、置換もしくは無置換の  $C_1 \sim C_{12}$  のアルキル基、置換もしくは無置換の  $C_2 \sim C_{12}$  のアルケニル基、置換もしくは無置換の  $C_2 \sim C_{12}$  のアルキニル基、置換もしくは無置換の  $C_1 \sim C_{12}$  のアルコキシ基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を示し、Yは  $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$  で表される基、硫黄原子または酸素原子を示し、 $R^4$  は酸性官能基を示し、環Aは置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基または置換もしくは無置換の環状アルキル基を示す。)で表される芳香族アミド誘導体およびその塩を提供する。

#### 【0008】

【発明の実施の形態】本発明により提供される前記一般式(I)で示される芳香族アミド誘導体はこれまで知られていなかった新規な化合物であり、かつこれらの化合物にACC活性阻害作用があることも全く知られていなかったものである。しかしながら 後記する薬理試験の結果から明かなように、これら化合物には、優れたA

CC活性阻害作用があることが判明した。したがってこれら化合物は、特に、心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病等の成人病のリスクファクターとなる内臓脂肪症候群の治療に有効なACC活性阻害剤として極めて有用なものである。しかし、本発明はその別の態様として、前記一般式(I)で表される芳香族アミド誘導体またはその塩を有効成分とする医薬をも提供するものである。

【0009】以下に、本発明が提供する芳香族アミド誘導体について更に詳細に説明していくが、本明細書中において「 $C_1 \sim C_{12}$  のアルキル基」としては、直鎖状、分枝鎖状または環状のいずれでもよく、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、1-メチルエチル、シクロプロピル、 $n$ -ブチル、2-メチルプロピル、1-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、シクロブチル、 $n$ -ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、シクロペンチル、2, 2-ジメチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、シクロヘキシル、 $n$ -ヘプチル、5-メチルヘキシル、4, 4-ジメチルペンチル、シクロヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、2-エチルペンチル、シクロヘキシルメチル、1, 1-ジエチルプロピル、 $n$ -オクチル、6-メチルヘプチル、シクロオクチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、2-シクロヘキシルエチル、 $n$ -ノニル、1-メチルオクチル、7-メチルオクチル、6, 6-ジメチルヘプチル、 $n$ -デシル、1-メチルノニル、8-メチルノニル、7, 7-ジメチルオクチル、 $n$ -ウンデシル、1-メチルデシル、9-メチルデシル、8, 8-ジメチルノニル、 $n$ -ドデシル、1-メチルウンデシル、10-メチルウンデシル、5-メチルウンデシル、9, 9-ジメチルデシル等を例示することができ、これらのアルキル基には更に種々の置換基が置換されていてもよい。そのような置換基としては、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素等のハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、水酸基、アルコキシ基、チオール基、フェニル、ナフチル等の芳香族炭化水素基、チエニル、フリル、ピリジル等の芳香族複素環基を例示することができる。またこれらの芳香族炭化水素基および芳香族複素環基には、更に前記ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、水酸基、チオール基等の置換基を有することもできる。

【0010】また、「置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基」とは、単環式または多環式であり、さらに環上に1個以上の種々の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基をいい、例えばフェニル、メチルフェニル、ジメチルフェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、ニトロフェニル、ジニトロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ブロモフェニル、ジブロモフェ

【0016】酸性官能基としては、例えばカルボキシアミド、ホスホンアミド、スルホンアミド、スルフィンアミド、スルフェンアミド、チオカルボキサミド、N-ベンゾイルカルボキシアミド、N-フェニルカルボキシアミド、N-ベンゾイルスルホンアミド、N-(3-ベンジルオキシベンゾイル)スルホンアミド、N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)スルホンアミド、N-ベンジルスルホンアミド、N-フェニルスルホンアミド、N-(4-ニトロベンゾイル)スルホンアミド、N-ベンゾイルホスホンアミド、N-ベンゾイルスルフィンアミド、N-ベンゾイルチオカルボキサミド、N-アセチルスルホンアミド、N-プロパノイルスルホンアミド、N-(2-メチル)プロパノイルスルホンアミド、N-ブタノイルスルホンアミド、N-ヘキサノイルスルホンアミド、N-デカノイルスルホンアミド、N-ドデカノイルスルホンアミド、N-(2,2-ジメチル)プロパノイルスルホンアミド、N-(2-シクロヘキシル)アセチルスルホンアミド、N-フェニルオキシカルボニルスルホンアミド、N-ベンジルオキシカルボニルスルホンアミド、N-メトキシカルボニルスルホンアミド、

ド、N-エトキシカルボニルスルホンアミド、N-ブトキシカルボニルスルホンアミド、N-ヘキシルオキシカルボニルスルホンアミド、N-(2-メチル)プロポキシカルボニルスルホンアミド、N-(2, 2-ジメチル)プロポキシカルボニルスルホンアミド、N-オクチルオキシカルボニルスルホンアミド、N-デシルオキシカルボニルスルホンアミド、N-ドデシルオキシカルボニルスルホンアミド、N-フェニルアミノカルボニルスルホンアミド、N-ベンジルアミノカルボニルスルホンアミド、N-メチルアミノカルボニルスルホンアミド、N-エチルアミノカルボニルスルホンアミド、N-ブチルアミノカルボニルスルホンアミド、N-(1-メチル)エチルアミノカルボニルスルホンアミド、N-(2-メチル)プロピルアミノカルボニルスルホンアミド、N-(2, 2-ジメチル)プロピルアミノカルボニルスルホンアミド、N-ヘキシルアミノカルボニルスルホンアミド、N-シクロヘキシルアミノカルボニルスルホンアミド、N-オクチルアミノカルボニルスルホンアミド、N-デシルアミノカルボニルスルホンアミド、N-ドデシルアミノカルボニルスルホンアミド、N-(1-ピペリジニルカルボニル)スルホンアミド、N-(1-ピペラジニルカルボニル)スルホンアミド、N-(4-モルホリルカルボニル)スルホンアミド等を例示することができる。

【0017】前記一般式(I)で表される芳香族アミド誘導体において、置換基 $R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している窒素原子と一体になり結合して前記5~7員の飽和複素環構造を形成することができる。

【0018】本発明が提供する前記一般式(I)で表される芳香族アミド誘導体において、Aで示される環は、上記した芳香族炭化水素基または芳香族複素環基であるが、これらの基における置換様式は、 $R^4$ で示される酸性官能基ならびにアミド側鎖が1, 2位に置換位置を有するものが好ましく、また、Aが環状アルキル基である場合には、 $R^4$ で示される酸性官能基ならびにアミド側鎖が1, 1位に置換されるものが好ましい。

【0019】また、前記一般式(I)で表される芳香族アミド誘導体において、 $R^3$ が置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を置換基として有する $C_1 \sim C_4$ アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を置換基として有する $C_2 \sim C_4$ アルケニル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を置換基として有する $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基である場合には、 $R^1$ が置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を置換基として有する $C_1 \sim C_4$ のアルキル基

であることが好ましい。

【0020】また、 $R^3$ が無置換の $C_5 \sim C_{12}$ アルキル基、無置換の $C_5 \sim C_{12}$ アルケニル基、無置換の $C_5 \sim C_{12}$ アルキニル基または無置換の $C_5 \sim C_{12}$ アルコキシ基である場合には、 $R^1$ が置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基を置換基として有する $C_1 \sim C_4$ のアルキル基であることが好ましい。さらに $R^3$ が水素原子である場合には、 $R^1$ が置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、または置換もしくは無置換の $C_4 \sim C_{12}$ のアルキル基であることがこの好ましい。また、酸性官能基はカルボキシル基または一般式 $R^5 \text{ CONHSO}_2$ で表される基であることが好ましい。

【0021】本発明の芳香族アミド誘導体としては、例えば以下の化合物を例示することができる。2-(2-(2-ピリジル)アミノベンズアミド)安息香酸；2-(2-(2-チエニル)アミノベンズアミド)安息香酸；2-(2-(2-フルフリル)アミノベンズアミド)安息香酸；2-(2-ブチルアミノベンズアミド)安息香酸；2-(2-オクチルアミノベンズアミド)安息香酸；2-(2-ドデシルアミノベンズアミド)安息香酸；2-(2-シクロヘキシルアミノベンズアミド)安息香酸；2-[2-(2-メチルプロピルアミノ)ベンズアミド]安息香酸；2-[2-(1-プロピルブチルアミノ)ベンズアミド]安息香酸；2-[2-(3-メチルブチルアミノ)ベンズアミド]安息香酸；2-[2-(1-メチルヘキシルアミノ)ベンズアミド]安息香酸；2-[2-(2-エチルヘキシルアミノ)ベンズアミド]安息香酸；2-[2-(2, 2-ジメチルプロピルアミノ)ベンズアミド]安息香酸；2-[2-(3-フェニルプロピルアミノ)ベンズアミド]安息香酸；2-[2-(6-フェニルヘキシルアミノベンズアミド]安息香酸；2-[2-(N-メチル-N-ヘキシル)アミノベンズアミド]安息香酸；2-(2-イソインドリルベンズアミド)安息香酸；2-(2-ブチルアミノベンズアミド)-4-ニトロ安息香酸；2-(2-ブチルアミノベンズアミド)-5-ニトロ安息香酸；2-(2-ブチルアミノベンズアミド)-5-トリフルオロメチル安息香酸；2-(2-ブチルアミノベンズアミド)-5-ヒドロキシ安息香酸；2-(2-ブチルアミノベンズアミド)-5-メトキシ安息香酸；2-(2-ブチルアミノベンズアミド)-5-クロロ安息香酸；

【0022】2-(2-ブチルアミノ-4-フェネチルベンズアミド)安息香酸；2-(2-フェニルアミノ-4-フェネチルベンズアミド)安息香酸；2-(2-ブチルアミノ-4-ヘキシルベンズアミド)安息香酸；2-(2-ブチルアミノ-4-デシルベンズアミド)安息香酸；2-(2-メチルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸；2-(2-ブチルアミノ-4

ーフェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-メチルアミノ-4-ベンジルオキシベンズアミド)安息香酸; 2-(2-ブチルアミノ-4-ベンジルオキシベンズアミド)安息香酸; 2-(2-ブチルアミノ-4-シクロヘキシルオキシベンズアミド)安息香酸; 2-(2-ブチルアミノ-4-デシルオキシベンズアミド)安息香酸; 2-(2-(2-ピリジル)アミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-(2-チエニル)アミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-(2-フルフリル)アミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-ブチルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-メチルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-エチルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-プロピルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-オクチルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-デシルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-ベンジルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-[2-(3-フェニルプロピル)アミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド]安息香酸;

【0023】2-(2-メチルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-エチルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-プロピルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-ブチルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-オクチルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-ベンジルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-フェニルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-(2-フェニルアミノ-3-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 2-[2-(3-フェニルプロピル)アミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド]安息香酸; 2-[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド]安息香酸; 2-[2-(2-メルカプトエチル)アミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド]安息香酸; 2-[2-(2-アミノエチル)アミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド]安息香酸; 2-[2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)アミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド]安息香酸;

【0024】2-(2,6-ジヘキシルアミノベンズアミド)安息香酸; 2-(2,6-ジフェニルアミノベンズアミド)安息香酸; 5-ヒドロキシ-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 5-メチル-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 5-プロモ-

2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 5-アミノ-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 5-メルカプト-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸; 3-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)チオフェン-2-カルボン酸

【0025】5-メチル-2-(2-フェニルアミノ-4-ベンジルオキシベンズアミド)安息香酸; 5-ブromo-2-(2-フェニルアミノ-4-ベンジルオキシベンズアミド)安息香酸; 5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-4-ベンジルオキシベンズアミド)安息香酸; 5-アミノ-2-(2-フェニルアミノ-4-ベンジルオキシベンズアミド)安息香酸; 5-メルカプト-2-(2-フェニルアミノ-4-ベンジルオキシベンズアミド)安息香酸; 3-(2-フェニルアミノ-4-ベンジルオキシベンズアミド)チオフェン-2-カルボン酸; 2-[4-(1-オクチニル)-2-フェニルアミノベンズアミド]安息香酸; 2-[4-(1-ベンチニル)-2-フェニルアミノベンズアミド]安息香酸; 2-[4-(3,3-ジメチルブタン-1-イル)-2-フェニルアミノベンズアミド]安息香酸; 2-[2-ブチルアミノ-4-(3,3-ジメチルブタン-1-イル)ベンズアミド]安息香酸; 2-[4-(3-シクロヘキシルプロパン-1-イル)-2-フェニルアミノベンズアミド]安息香酸; 2-[2-ブチルアミノ-4-(3,3-ジメチルブタン-1-イル)ベンズアミド]安息香酸;

【0026】2-[2-ブチルアミノ-4-(2-フルフリル)エチニルベンズアミド]安息香酸; 2-[2-フェニルアミノ-5-(2-ピリジル)エチニルベンズアミド]安息香酸; 2-[2-フェニルアミノ-5-(2-チエニル)エチニルベンズアミド]安息香酸; 2-[2-ブチルアミノ-5-(3-メトキシプロパン-1-イル)ベンズアミド]安息香酸; 2-[2-ブチルアミノ-5-(3,3-ジエトキシプロパン-1-イル)ベンズアミド]安息香酸; 2-[2-ブチルアミノ-5-(4-ニトロフェニル)エチニルベンズアミド]安息香酸; 2-[2-ブチルアミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)エチニルベンズアミド]安息香酸; 2-[2-ブチルアミノ-5-(4-シアノフェニル)エチニルベンズアミド]安息香酸; 2-[2-ブチルアミノ-5-(4-アミノフェニル)エチニルベンズアミド]安息香酸;

【0027】4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノ-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド; 2-ブチルアミノ-4-フェニルエチニル-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド; 2-(2-ビ-

リジル) アミノ-4-フェニルエチニル-N-(2-スルファモイルフェニル) ベンズアミド; 2-ブチルアミノ-4-(3, 3-ジメチルブタン-1-イル)-N-(2-スルファモイルフェニル) ベンズアミド; 4-(3, 3-ジメチルブタン-1-イル)-2-フェニルアミノ-N-(2-スルファモイルフェニル) ベンズアミド; N-[2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド) フェニルスルホニル] アセトアミド; N-[2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド) フェニルスルホニル] ブタンアミド; N-[2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド) フェニルスルホニル] ピバルアミド; 2-メチル-N-[2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド) フェニルスルホニル] プロパンアミド; N-[2-(2-ブチルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド) フェニルスルホニル] アセトアミド; N-[2-(2-ブチルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド) フェニルスルホニル] ヘキサナアミド

【0028】 N-[2-[2-ブチルアミノ-4-(3, 3-ジメチルブタン-1-イル) ベンズアミド] フェニルスルホニル] アセトアミド; N-[2-[2-ブチルアミノ-4-(3, 3-ジメチルブタン-1-イル) ベンズアミド] フェニルスルホニル] ピバルアミド; N-[2-[4-(3, 3-ジメチルブタン-1-イル)-2-フェニルアミノベンズアミド] フェニルスルホニル] アセトアミド; N-[2-[4-(1-オクチニル)-2-フェニルアミノベンズアミド] フェニルスルホニル] アセトアミド; N-[2-[2-ブチルアミノ-4-(1-オクチニル) ベンズアミド] フェニルスルホニル] アセトアミド; N-[2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド) フェニルスルホニル] アセトアミド; N-[2-[4-(3, 3-ジメチルブタン-1-エニル)-2-フェニルアミノベンズアミド] フェニルスルホニル] アセトアミド; N-[2-[2-ブチルアミノ-4-(1-オクチニル) ベンズアミド] フェニルスルホニル] アセトアミド; N-[2-[2-(2-メチル) プロピルオキシカルボニルスルファモイル] フェニル]-2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド; N-[2-[2-(2-ジメチル) エトキシカルボニルスルファモイル] フェニル]-2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド; N-[2-(フェニルオキシカルボニルスルファモイル) フェニル]-2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド; N-[2-(ヘキシルオキシカルボニルスルファモイル) フェニル]-2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド; 2-ブチルアミノ-N-[N-(2-メチルプロピル) オキシカルボニルスルファモイル] フェニル]-4-フェニルエチニルベンズアミド; 2-ブチルアミノ-N-

[2-(フェニルオキシカルボニルスルファモイル) フェニル]-4-フェニルエチニルベンズアミド;

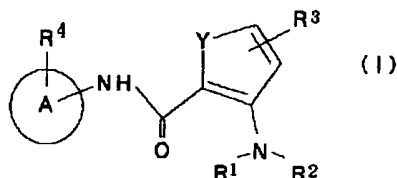
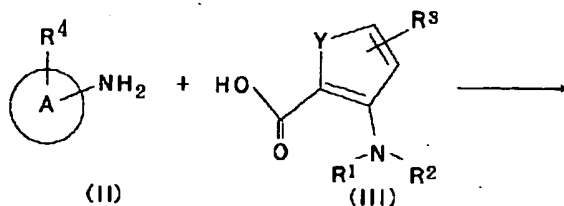
【0029】 N-[2-(メチルアミノカルボニルスルファモイル) フェニル]-2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド; N-[2-[2-(2-メチル) プロピルアミノカルボニルスルファモイル] フェニル]-2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド; N-[2-(フェニルアミノカルボニルスルファモイル) フェニル]-2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド; N-[2-(ブチルアミノカルボニルスルファモイル) フェニル]-2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド; N-[2-(シクロヘキシルアミノカルボニルスルファモイル) フェニル]-2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド; N-[2-[2-(1-ピペリジノ) カルボニルスルファモイル] フェニル]-2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド; N-[2-[2-(4-メチルピペラジノ) カルボニルスルファモイル] フェニル]-2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド;

【0030】 本発明の芳香族アミド誘導体は、R<sup>4</sup> の酸性官能基が遊離カルボン酸あるいはスルホン酸等の場合にはその酸自体、またはその薬理学的に許容される塩のいずれの形態でも本発明の医薬として使用することができる。そのような塩としては、慣用の無毒性の塩であって、無機塩基との塩、例えばアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩、有機塩基との塩、例えば有機アミン塩（例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、N, N-ジメチルアミノエチルアミン塩など）、あるいは塩基性アミノ酸との塩等を挙げることができる。

【0031】 本発明の芳香族アミド誘導体は、例えば以下の方法に従って製造することができる。かかる製造方法を化学式で示せば以下のとおりまとめられる。

【0032】

【化3】



【0033】式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Yおよび環Aは前記定義のとおりである。すなわち、本発明の芳香族アミド誘導体は基本的には、目的とする式(I)の化合物に対応する式(II)で示されるアミノ化合物と、式(III)で示されるカルボン酸化合物とを縮合することにより製造することができる。

【0034】本縮合反応は縮合剤の存在下に行うことができ、縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリド等のカルボジイミド試薬、カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ化物塩等を用いることができる。

【0035】あるいは、式(III)で示されるカルボン酸化合物を、塩化チオニルまたは五塩化リン等のハロゲン化試薬と反応させ、対応する酸ハライドに変換するか、または例えばp-トルエンスルホン酸クロリド、クロロ炭酸エチル、ヒバロイルクロリド等により反応活性体である酸無水物に変換した後、式(II)で示されるアミノ化合物と反応させることにより行うこともできる。

【0036】また本縮合反応は、不活性な溶媒、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素；シクロペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素；ジクロルメタン、ジクロルエタン、トリクロルエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；酢酸エチル等のエステル類；N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等から選択される適当な溶媒を用いることができる。

【0037】さらに、本縮合反応は塩基の存在下に行うことができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ金属（または土類金

属）炭酸化物；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピル-N-エチルアミン等のトリアルキルアミン；ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン等のピリジン化合物等のような有機塩基または無機塩基をあげることができる。その塩基の使用量は、カルボン酸化合物に対して1~10倍当量使用するのが好ましい。

【0038】この場合の縮合反応における式(II)のアミノ化合物と式(III)のカルボン酸のそれぞれの使用量は、ほぼ等モル量で行うことが好ましい。また、反応温度ならびに反応時間は反応させる式(II)ならびに(III)の化合物の種類等により一概に限定されないが、ほぼ0℃ないし使用する溶媒の沸点程度の温度条件下に、0.1ないし25時間程度反応させることにより収率良く目的とする化合物を得ることができる。また、縮合剤の使用量は、反応させる式(II)および(III)の化合物に対して1~10倍当量添加させるのが良い。

【0039】一方、上記の縮合反応により得られた前記一般式(I)で示される芳香族アミド誘導体において、置換基R<sup>4</sup>がカルボン酸エステルである場合には、通常のエステル加水分解反応、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等のアルカリとの反応により、遊離カルボン酸へ誘導することができる。また、前記一般式(I)で示される芳香族アミド誘導体において、置換基R<sup>4</sup>がアシルスルホンアミド基である化合物は、例えば上記縮合反応で得られた式(I)で示される芳香族アミド誘導体の置換基R<sup>4</sup>がスルホンアミド基である化合物を、上記した不活性な溶媒中で上記した適当な塩基の存在下アシルハライドを反応させることにより誘導することもできる。

【0040】上記したこれらの反応を適宜組み合わせることにより目的とする前記一般式(I)で示される芳香族アミド誘導体を得ることができ、必要に応じて反応溶液を通常行われている精製手段、例えば濾過、デカンテーション、抽出、洗浄、溶媒留去、カラムまたは薄層クロマトグラフィー、再結晶、蒸留等に付すことにより単離精製することができる。

【0041】本発明の前記一般式(I)で示される芳香族アミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を医薬としてヒトに投与する場合、年齢および対象疾患の症状等により異なるが、その有効量、例えば、通常1日に5~30mgを1~3回に分け、経口投与するのが好ましい。本発明の医薬は、種々の剤型、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、液剤等の経口投与

製剤とすることができる。これらの製剤化は、それ自体公知の方法によって行い得る。例えば、本発明の式(I)の化合物をデンプン、マンニトール、乳糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤等を適宜組み合わせることで処方することにより、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤等を製造することができる。

【0042】また本発明の医薬は、注射剤とすることもできる。この製剤化は、例えば、界面活性剤や分散剤等によりあらかじめ生理食塩水等の水担体に分散または可溶化しておいてもよいし、あるいはまた、必要時にその都度分散または可溶化し得るように注射用結晶製剤または凍結乾燥製剤としておいてもよい。上記の水担体にはpH調整剤や安定化剤を任意成分として添加してもよい。かかる注射剤の投与量および投与経路は特に限定されず、病状や患者の特性に合わせて、静脈内、動脈内、皮下または腹腔内に安全かつ必要な量を、一気にまたは点滴等により投与することができる。

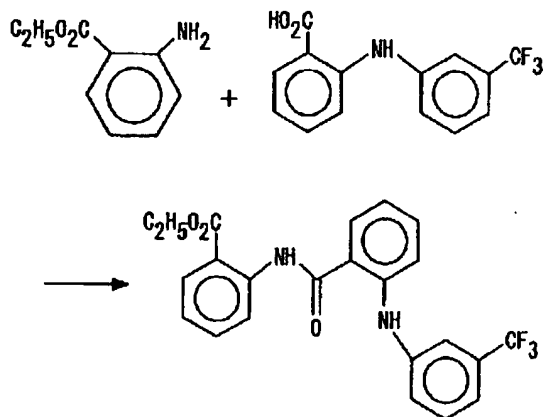
【0043】

【実施例】以下に本発明を参考例、実施例および薬理試験例によりさらに詳細に説明するが、本発明は以下の記載によって何ら限定されるものではない。

【0044】参考例1：2-[2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ベンズアミド]安息香酸エチル

【0045】

【化4】



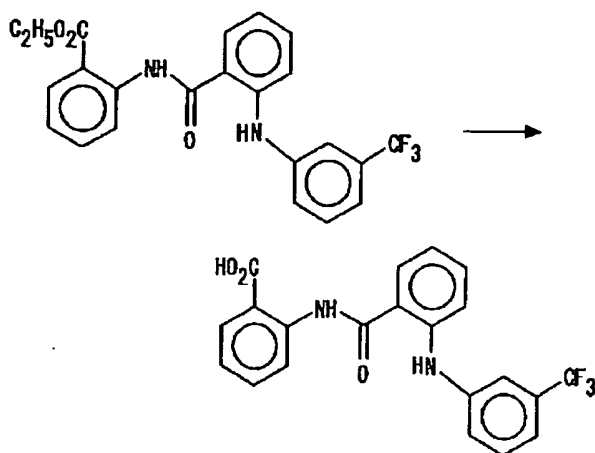
【0046】2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)安息香酸1.5g(5.33mmol)の無水ベンゼン溶液(20ml)に塩化チオニル2.0ml、N,N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、2時間加熱還流した。室温まで冷却後、過剰の塩化チオニルを減圧下留去し、残留物をベンゼン10mlに溶解し、再度減圧下溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル15mlに溶解し、これを氷冷下炭酸カリウム1.30g(10.67mmol)、2-アミノ安息香酸エチル0.78ml(5.33mmol)の水(15ml)、酢酸エチル(10ml)の混合溶液に滴下し、室温で4時間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物1.82g(収率80.1%)を得た。

【0047】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.43(3H, t, J=7Hz), 4.42(2H, q, J=7Hz), 6.98(1H, ddd, J=8Hz, 6Hz, 2Hz), 7.14(1H, t, J=8Hz), 7.19-7.26(1H, m), 7.34-7.44(4H, m), 7.47(1H, s), 7.60(1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.84(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.79(1H, d, J=8Hz), 9.76(1H, s), 12.00(1H, s)

【0048】実施例1：2-[2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ベンズアミド]安息香酸

【0049】

【化5】



【0050】参考例1で製造した2-[2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ベンズアミド]安息香酸エチル0.66g(1.54mmol)のエタノール溶液(15ml)に1N-水酸化ナトリウム水溶液15mlを加え、2時間加熱還流した。室温まで冷却し、エタノールを減圧下留去し、残留物をエーテルで抽出した。有機層を1N-塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残留物をエーテル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物0.44g(収率71.6%)を得た。

【0051】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 6.96(1H, ddd, J=8Hz, 6Hz, 2Hz), 7.15-7.29(2H, m), 7.35-7.45(4H, m), 7.48(1H, s), 7.68(1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.79(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz), 8.83(1H, d, J=8Hz), 9.70(1H, s), 11.73(1H, s)

IR(ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3500-2600, 1708, 1652, 1612, 1582, 1456, 1336, 1210, 1112, 752, 740

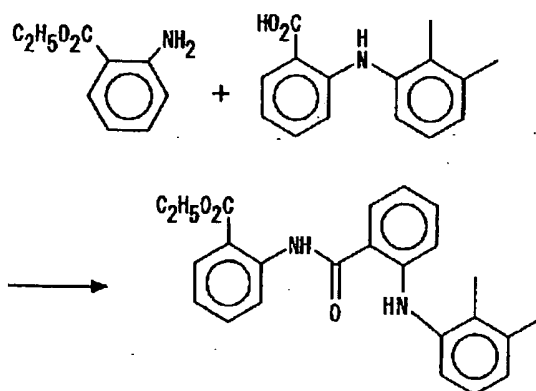
MS(m/z, %): 400(M<sup>+</sup>, 50), 382(6), 263(100), 264(48)

融点: 189~192°C

【0052】参考例2: 2-[2-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)ベンズアミド]安息香酸エチル

【0053】

【化6】



【0054】2-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)安息香酸2.0g(8.29mmol)の無水ベンゼン溶液(20ml)に塩化チオニル2.0ml、N,N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、2時間加熱還流した。室温まで冷却後、過剰の塩化チオニルを減圧下留去し、残留物をベンゼン10mlに溶解し、再度減圧下溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル10mlに溶解し、これを氷冷下炭酸カリウム2.1g(17.41mmol)、2-アミノ安息香酸エチル1.2ml(8.29mmol)の水(15ml)、酢酸エチル(10ml)の混合溶液に滴下し、室温で3時間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物1.3g(収率40.4%)を得た。

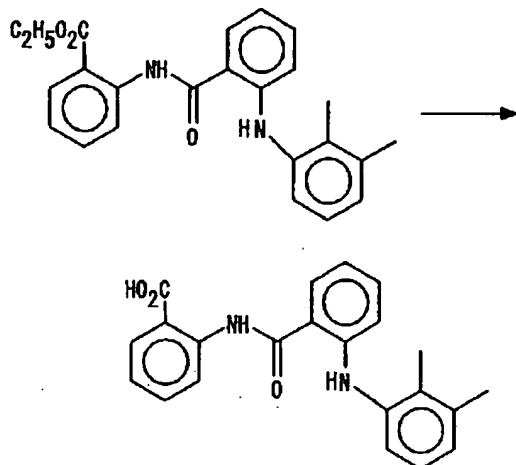
【0055】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.44(3H, t, J=7Hz), 2.22(3H, s), 2.33(3H, s), 4.43(2H, q, J=7Hz), 6.81(1H, dt, J=7Hz, 1Hz), 6.88(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=7Hz), 7.04-7.30(4H, m), 7.59(1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.82(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.11(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.83(1H, d, J=8Hz), 9.48(1H, s), 11.96(1H,

s)

【0056】実施例2：2-[2-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)ベンズアミド]安息香酸

【0057】

【化7】



【0058】参考例2で製造した2-[2-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)ベンズアミド]安息香酸エチル0.61g(1.84mmol)のメタノール溶液(15ml)に1N-水酸化ナトリウム15mlを加え、3時間加熱還流した。室温まで冷却し、メタノールを減圧下留去し、残留物をエーテルで抽出した。有機層を1N-塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残留物をエーテル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物0.34g(収率60.2%)を得た。

【0059】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.22(3H, s), 2.33(3H, s), 6.79(1H, t, J=8Hz), 6.89(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, d, J=7Hz), 7.09(1H, t, J=8Hz), 7.13-7.22(2H, m), 7.23-7.31(1H, m), 7.67(1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.76(1H, d, J=7Hz), 8.19(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.87(1H, d, J=8Hz), 9.43(1H, s), 11.69(1H, s)

IR(ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3380, 3500-2400, 1696, 1646, 1582, 1294, 1254, 1212, 754, 650

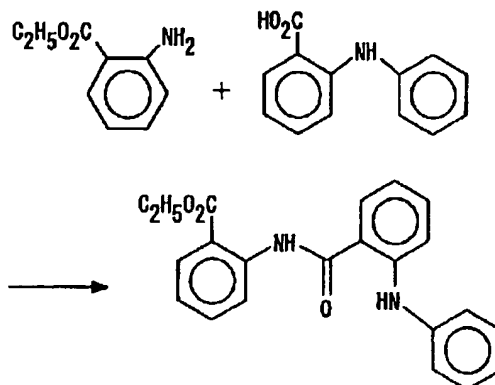
MS(m/z, %): 360(M<sup>+</sup>, 58), 342(8), 223(100), 224(43)

融点: 107~108℃

【0060】参考例3：2-(2-フェニルアミノベンズアミド)安息香酸エチル

【0061】

【化8】



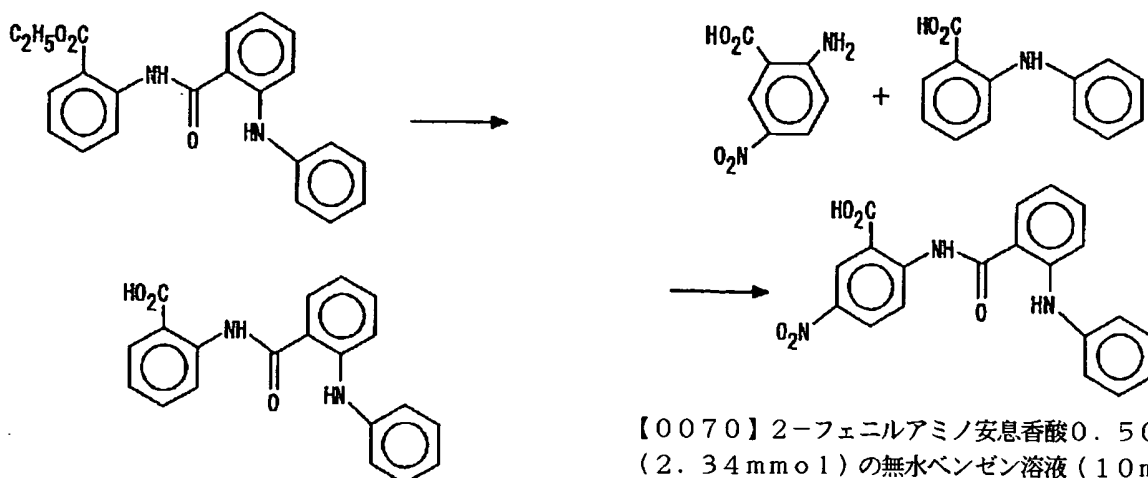
【0062】2-フェニルアミノ安息香酸0.50g(2.34mmol)の無水ベンゼン溶液(10ml)に塩化チオニル1.0ml、N,N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、2時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残留物をベンゼン10mlに溶解し、再度減圧下溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル10mlに溶解し、これを氷冷下炭酸カリウム0.65g(4.69mmol)および2-アミノ安息香酸エチル0.34ml(2.25mmol)の水(15ml)、酢酸エチル(10ml)の混合溶液に滴下し、室温で18時間攪拌した。その後有機層を水、1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物0.36g(収率42.2%)を得た。

【0063】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.43(3H, t, J=7Hz), 4.42(2H, q, J=7Hz), 6.88(1H, dt, J=7Hz, 1Hz), 7.03(1H, t, J=7Hz), 7.12(1H, t, J=7Hz), 7.20-7.43(6H, m), 7.59(1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.81(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.80(1H, d, J=8Hz), 9.63(1H, s), 11.94(1H, s)

【0064】実施例3：2-(2-フェニルアミノベンズアミド)安息香酸

【0065】

【化9】



【0066】参考例3で製造した2-(2-フェニルアミノベンズアミド)安息香酸エチル0.14g(0.337mmol)のメタノール溶液に1N水酸化ナトリウム15mlを加え、2時間加熱還流した。メタノールを減圧下留去し、エーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を滴下し酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物0.10g(収率74.2%)を得た。

【0067】NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.91-7.04(2H, m), 7.15-7.26(3H, m), 7.26-7.37(3H, m), 7.42(1H, dt,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.65(1H, dt,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.78(1H, d,  $J=7$ Hz), 8.03(1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 9.30(1H, s), 12.01(1H, s)  
IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3372, 3400-2700, 1696, 1646, 1584, 1504, 1452, 1210, 750

MS( $m/z$ , %): 332( $M^+$ , 58), 314(5), 195(100), 223(14), 196(50), 167(30)

融点: 239~240°C

【0068】実施例4: 5-ニトロ-2-(2-フェニルアミノベンズアミド)安息香酸

【0069】

【化10】

【0070】2-フェニルアミノ安息香酸0.50g(2.34mmol)の無水ベンゼン溶液(10ml)に塩化チオニル0.26ml(3.51mmol)を加え、2時間室温で攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残留物の塩化メチレン溶液(10ml)を氷冷下2-アミノ-5-ニトロ安息香酸427mg(2.34mmol)およびトリエチルアミン0.65ml(4.68mmol)の塩化メチレン溶液(100ml)に滴下し、室温で18時間攪拌した。有機層を水、1N-塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物300mg(収率34%)を得た。

【0071】NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.95-7.01(2H, m), 7.17(2H, d,  $J=7$ Hz), 7.28-7.34(3H, m), 7.45(1H, ddd,  $J=7$ Hz, 7Hz, 1Hz), 7.79(1H, d,  $J=7$ Hz), 8.49(1H, dd,  $J=7$ Hz, 2Hz), 7.76(1H, d,  $J=7$ Hz), 8.76(1H, d,  $J=2$ Hz), 8.86(1H, dd,  $J=7$ Hz, 2Hz), 9.20(1H, br-s), 12.41(1H, br-s)  
IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1706, 1646, 1598, 1574, 1556, 1498, 1450, 1346, 1286, 1254

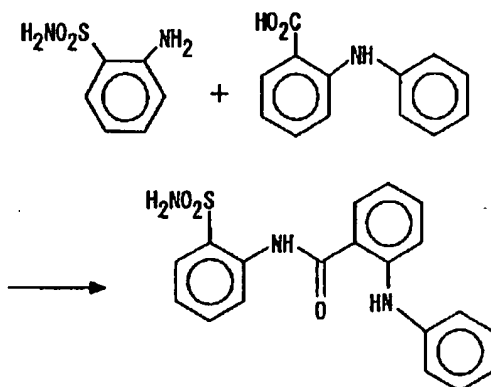
EI-MS( $m/z$ , %): 377( $M^+$ , 48), 347(11), 197(10), 196(78), 168(8)

融点: 232~233°C

【0072】実施例5: 2-フェニルアミノ-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド

【0073】

【化11】



【0074】2-フェニルアミノ安息香酸1g (4.6 mmol)の無水ベンゼン溶液(10ml)に塩化チオニル0.26ml (6.9 mmol)を加え、2時間室温で攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残留物の塩化メチレン溶液(10ml)を氷冷下2-アミノベンゼンスルホンアミド808mg (4.6 mmol)のピリジン溶液(10ml)に滴下し、室温で18時間攪拌し、塩化メチレンを留去した。残留物を酢酸エチルで抽出し水、1N-塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物1.2g

(収率70%)を得た。

【0075】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.89 (2H, br-S), 6.86 (1H, ddd, J=6Hz, 6Hz, 1Hz), 7.06 (1H, ddd, J=6Hz, 6Hz, 1Hz), 7.21-7.30 (7H, m), 7.63 (1H, dd, J=6Hz, 6Hz), 7.67 (1H, d, J=6Hz), 7.97 (1H, d, J=6Hz), 8.40 (1H, d, J=6Hz), 9.49 (1H, br-S), 9.87 (1H, br-S)

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 1644, 1580, 1516, 1506, 1472, 1414, 1332, 1290, 1258, 1222, 1168, 1156

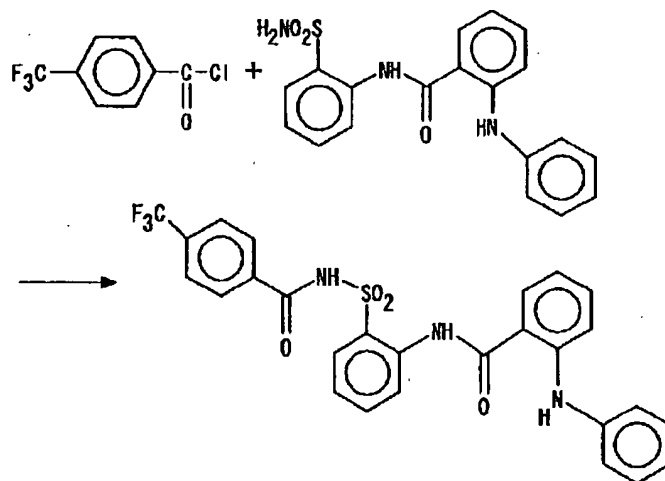
EI-MS (m/z, %): 367 (M<sup>+</sup>, 52), 236 (17), 196 (65), 195 (100), 167 (37)

融点: 126~127°C

【0076】実施例6: N-[2-(4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノベンズアミド)ベンゼンスルフォニル]ベンズアミド

【0077】

【化12】



【0078】実施例5で製造した4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノ-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド300mg (0.82 mmol)、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド0.24ml (1.64 mmol)および炭酸カリウム340mg (2.4 mmol)の水-ジオキサン1:1溶液(10ml)を18時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物200mg (収率45%)を得た。

【0079】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.92 (1H, ddd, J=7Hz, 7Hz, 1Hz), 7.00 (1H, ddd, J=7Hz, 7Hz, 1Hz), 7.

17 (2H, d, J=7Hz), 7.29-7.45 (5H, m), 7.64-7.70 (3H, m), 7.95 (1H, dd, J=7Hz, 1Hz), 7.96-8.10 (3H, m), 8.23 (1H, d, J=7Hz), 9.40 (1H, br-S), 10.65 (1H, br-S)

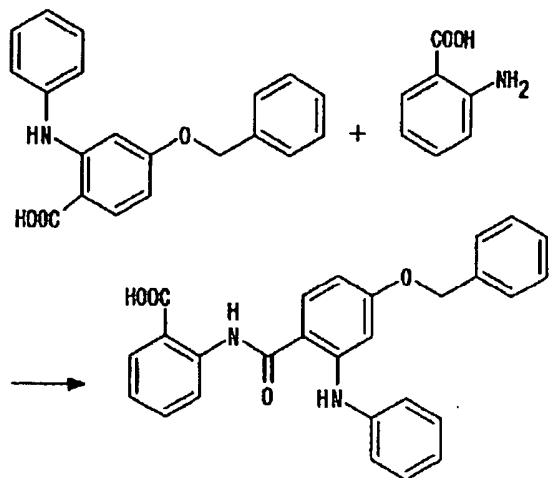
IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 1696, 1662, 1644, 1580, 1518, 1474, 1452, 1324, 1288

EI-MS (m/z, %): 539 (M<sup>+</sup>, 25), 288 (6), 197 (7), 196 (57), 195 (100), 173 (9), 169 (8)

【0080】実施例7: 2-(4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノベンズアミド)安息香酸

【0081】

【化13】



【0082】2-フェニルアミノ-4-ベンジルオキシ安息香酸100mg (0.31mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に窒素雰囲気下、塩化チオニル0.04ml (0.50mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を塩化メチレン10mlに溶解し、これを氷冷下トリエチルアミン0.2ml (1.30mmol)、2-アミノ安息香酸0.04g (0.31mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に滴下し、室温で18時間攪拌した。1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食

塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標記化合物38mg (収率27.7%)を得た。

【0083】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.04 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 6.86 (1H, d, J=2Hz), 7.05 (1H, t, J=7Hz), 7.11-7.18 (3H, m), 7.25-7.42 (7H, m), 7.64 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.73 (1H, d, J=9.0Hz), 8.15 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.81 (1H, d, J=8Hz), 9.93 (1H, s), 11.64 (1H, s) IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3500-2500, 1682, 1652, 1580, 1524, 1452, 1254, 752

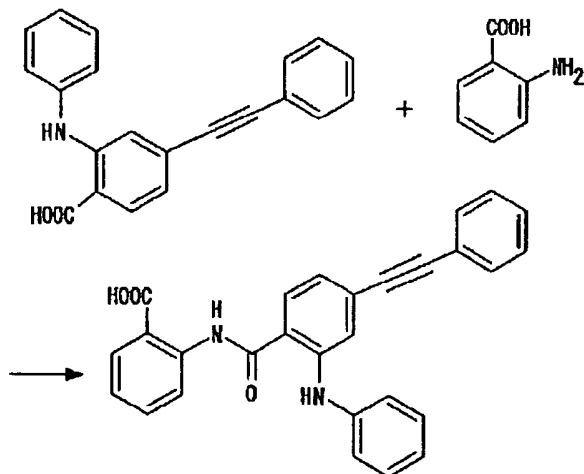
EI-MS (m/z, %): 438 (M<sup>+</sup>, 20), 420 (43), 302 (11), 301 (16), 211 (9), 91 (100)

融点: 203~204℃

【0084】実施例8: 2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸

【0085】

【化14】



【0086】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル安息香酸200mg (0.64mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に窒素雰囲気下、塩化チオニル0.15ml (1.90mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を塩化メチレン10mlに溶解し、これを氷冷下トリエチルアミン0.36ml (2.55mmol)、2-アミノ安息香酸0.09g (0.64mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に滴下し、室温で18時間攪拌した。1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーで精製した後、アセトニトリルで再結晶し、標記化合物37mg (収率13.4%)を得た。

【0087】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.06 (1H, t, J=7Hz), 7.11 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.19-7.27 (3H, m), 7.32-7.46 (6H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.65 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.57 (1H, d, J=8Hz), 9.36 (1H, s), 12.08 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3324, 3400-2  
300, 1682, 1650, 1582, 1556, 1  
416, 1266, 756

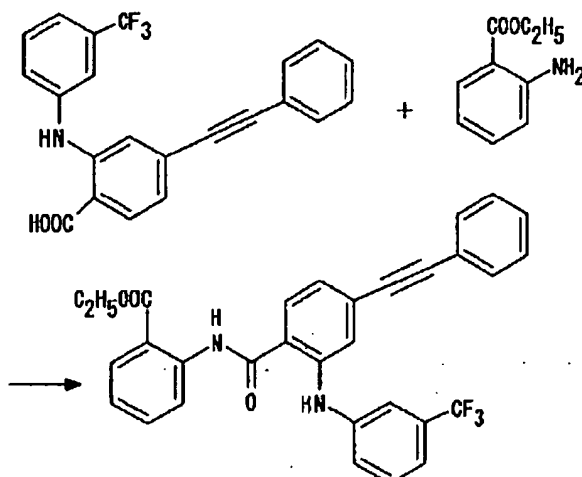
EI-MS ( $m/z$ , %): 432 ( $M^+$ , 23), 4  
14 (100), 295 (55), 188 (65), 1  
87 (58)

融点: 220~223°C

【0088】参考例4: 2-[4-フェニルエチニル-  
2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ベンズ  
アミド]安息香酸エチル

【0089】

【化15】



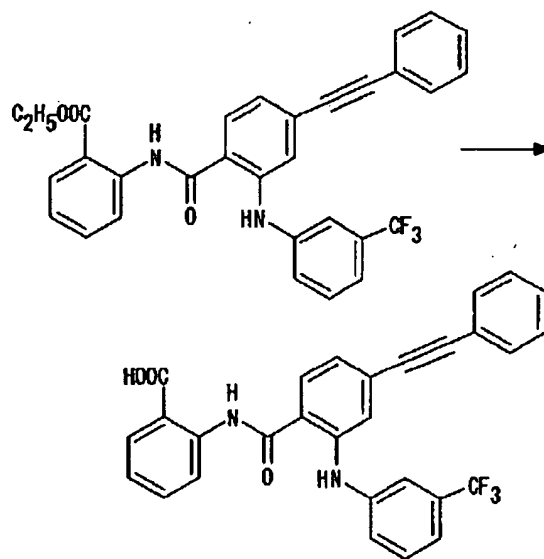
【0093】

【化16】

【0090】4-フェニルエチニル-2-(3-トリフル  
オロフェニルアミノ)安息香酸250mg (0.66  
mmol)の無水ベンゼン溶液(10ml)に塩化チオ  
ニル1.0ml、N,N-ジメチルホルムアミド数滴を  
加え、2時間加熱還流した。室温まで冷却後、過剰の塩  
化チオニルを減圧下留去した。残留物をベンゼン10m  
lに溶解し、再度減圧下溶媒を留去した。残留物を酢酸  
エチル10mlに溶解し、これに氷冷下炭酸カリウム  
0.18g (1.31mmol)、2-アミノ安息香酸  
エチル0.1ml (0.66mmol)の水(15m  
l)-酢酸エチル(10ml)の混合溶液に滴下し、室  
温で20時間撹拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エ  
チルで抽出した。有機層を水、1N-塩酸、飽和炭酸水  
素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫  
酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物0.10  
g (収率29.4%)を得た。

【0091】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.44  
(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.43 (2H, q,  $J=$   
7Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1H  
z), 7.15 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz,  
1Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.33  
-7.37 (3H, m), 7.42-7.54 (6H,  
m), 7.61 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz,  
1Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.1  
2 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.78 (1  
H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 9.83 (1H,  
s), 12.05 (1H, s)

【0092】実施例9: 2-[4-フェニルエチニル-  
2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ベンズ  
アミド]安息香酸



【0094】参考例4で製造した2-[4-フェニルエ  
チニル-2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミ  
ノ)ベンズアミド]安息香酸エチル100mg (0.1  
5mmol)のエタノール(10ml)溶液に1N-水  
酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、2時間加熱還流  
した。エタノールを減圧下留去し、残留物を濃塩酸にて  
中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩  
水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を  
減圧下留去した。残留物をアセトニトリルにて再結晶を  
行い、標記化合物75mg (収率77.6%)を得た。

【0095】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.17-  
7.28 (3H, m), 7.38-7.54 (7H,  
m), 7.54-7.65 (3H, m), 7.82 (1

H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.55 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.28 (1H, s), 12.06 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3304, 3500-2400, 1654, 1608, 1538, 1418, 1334, 1256, 1226, 1128, 754

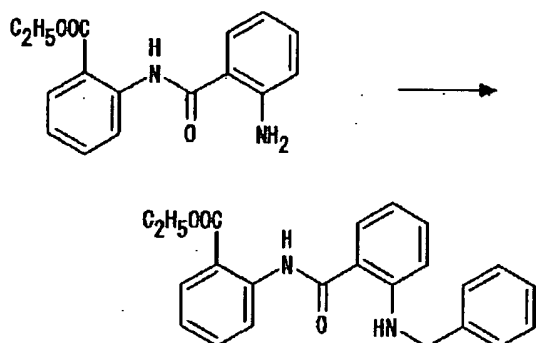
EI-MS ( $m/z$ , %): 484 ( $M^+$ , 12), 483 (34), 482 (100), 464 (12), 363 (12), 256 (27), 213 (13)

融点: 228~230°C

【0096】参考例5: 2-(2-ベンジルアミノベンズアミド)安息香酸エチル

【0097】

【化17】



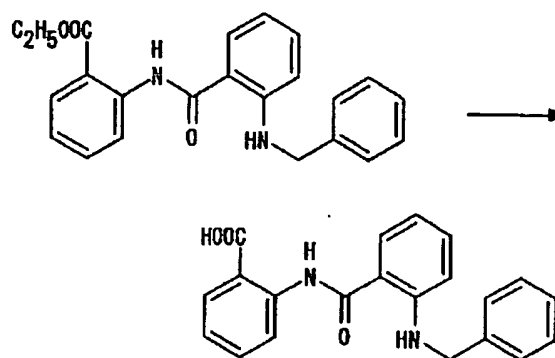
【0098】2-アミノベンズアミド安息香酸エチル 1.5g (5.28mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (20ml) に炭酸カリウム0.76g (5.54mmol) およびベンジルブロミド0.6ml (5.54mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物968mg (収率49.0%) を得た。

【0099】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.46 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, dt,  $J=7\text{Hz}$ , 1Hz), 7.10 (1H, dt,  $J=7\text{Hz}$ , 1Hz), 7.22-7.41 (6H, m), 7.57 (1H, dt,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 7.78 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.09 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.30-8.43 (1H, m), 8.78 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 11.88 (1H, s)

【0100】実施例10: 2-(2-ベンジルアミノベンズアミド)安息香酸

【0101】

【化18】



【0102】参考例5で製造した2-(2-ベンジルアミノベンズアミド)安息香酸エチル400mg (1.07mmol) エタノール溶液 (15ml) に1N-水酸化ナトリウム水溶液15mlを加え、3時間加熱還流した。エタノールを減圧下留去し、残留物を濃塩酸にて酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をエーテル/ヘキサンにて再結晶を行い、標記化合物273mg (収率73.7%) を得た。

【0103】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.47 (2H, s), 6.66-6.72 (2H, m), 7.14 (1H, dt,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 7.22-7.41 (7H, m), 7.64 (1H, dt,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.16 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.81 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 11.63 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3404, 3500-2800, 1698, 1644, 1610, 1516, 1452, 1362, 1212, 756

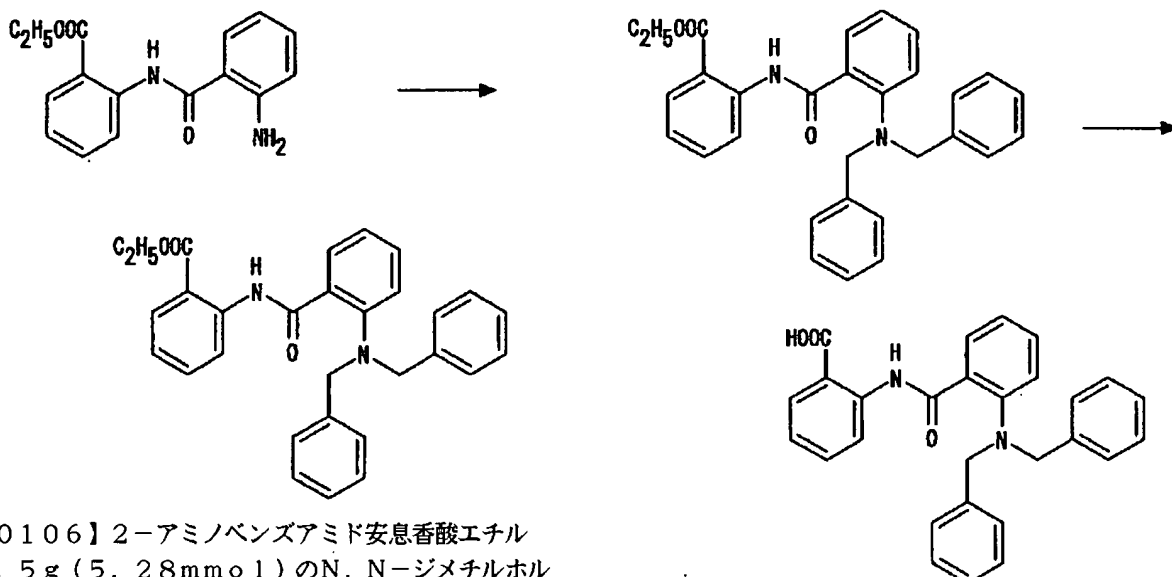
EI-MS ( $m/z$ , %): 346 ( $M^+$ , 80), 328 (19), 210 (79), 209 (80), 181 (80), 180 (90), 91 (100)

融点: 175~176°C

【0104】参考例6: 2-(2-ジベンジルアミノベンズアミド)安息香酸エチル

【0105】

【化19】



【0106】2-アミノベンズアミド安息香酸エチル 1.5g (5.28mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (20ml) に炭酸カリウム 1.52g (11.08mmol) およびベンジルブロミド 1.3ml (11.08mmol) を加え、室温で18時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 1.08mg (収率44.0%) を得た。

【0107】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (3H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.29 (4H, s), 6.87 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.06 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.11-7.21 (11H, m), 7.58 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.74 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.07 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.82 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.88 (1H, s)

【0108】実施例11: 2-(2-ジベンジルアミノベンズアミド)安息香酸

【0109】

【化20】

【0110】参考例6で製造した2-(2-ジベンジルアミノベンズアミド)安息香酸エチル 750mg (1.61mmol) エタノール溶液 (10ml) に1N-水酸化ナトリウム水溶液 10ml を加え、3時間加熱還流した。エタノールを減圧下留去し、残留物を濃塩酸にて酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル/ヘキサンにて再結晶を行い、標記化合物 590mg (収率84.0%) を得た。

【0111】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.27 (4H, s), 6.86 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.07 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.11-7.22 (10H, m), 7.63 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.80 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.06 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.80 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.08 (1H, s)

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3500-2700, 1718, 1636, 1506, 1452, 1288, 1180, 1164, 762, 698

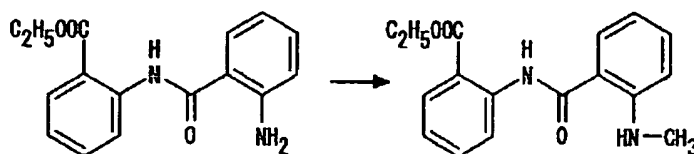
EI-MS (m/z, %): 436 (M<sup>+</sup>, 1), 435 (4), 346 (24), 345 (86), 327 (18), 209 (37), 208 (100), 91 (80)

融点: 147~148℃

【0112】参考例7: 2-(メチルアミノベンズアミド)安息香酸エチル

【0113】

【化21】



【0114】2-アミノベンズアミド安息香酸エチル 1.0 g (3.52 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に炭酸カリウム 0.5 g (3.70 mmol) およびヨードメタン 0.3 ml (3.70 mmol) を加え、室温で16時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 310 mg (収率 29.5%) を得た。

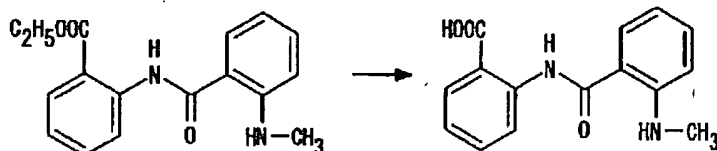
【0115】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (3 H, t, J=7 Hz), 2.91 (3 H, d, J=5 H

z), 4.41 (2 H, q, J=7 Hz), 6.69–6.74 (2 H, m), 7.09 (1 H, dt, J=8 Hz, 1 Hz), 7.38 (1 H, dt, J=8 Hz, 1 Hz), 7.57 (1 H, dt, J=8 Hz, 1 Hz), 7.75 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 7.82 (1 H, s), 8.09 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.78 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 11.84 (1 H, s)

【0116】実施例12: 2-(2-メチルアミノベンズアミド)安息香酸

【0117】

【化22】



【0118】参考例7で製造した2-(2-メチルアミノベンズアミド)安息香酸エチル 95 mg (0.32 mmol) エタノール溶液 (6 ml) に1N-水酸化ナトリウム水溶液 6 ml を加え、1時間加熱還流した。エタノールを減圧下留去し、残留物を濃塩酸にて酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をエーテル/ヘキサンにて再結晶を行い標記化合物 80 mg (収率 93.1%) を得た。

【0119】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.83 (3 H, s), 6.67 (1 H, dt, J=8 Hz, 1 Hz), 7.18 (1 H, dt, J=8 Hz, 1 Hz), 7.40 (1 H, dt, J=8 Hz, 1 Hz), 7.60–7.70 (3 H, m), 8.04 (1 H, dd, J

=8 Hz, 1 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 11.96 (1 H, s), 13.71 (1 H, br-s)

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3424, 3400–2500, 1690, 1642, 1608, 1522, 1452, 1296, 1214, 752

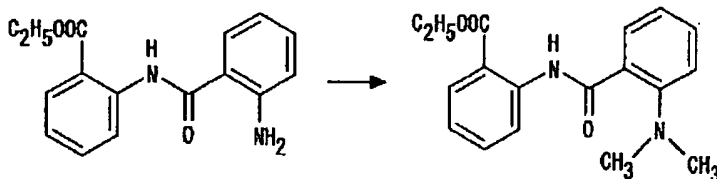
EI-MS (m/z, %): 270 (M<sup>+</sup>, 60), 252 (6), 134 (100), 105 (16), 91 (30), 77 (33)

融点: 205–207°C

【0120】参考例8: 2-(ジメチルアミノベンズアミド)安息香酸エチル

【0121】

【化23】



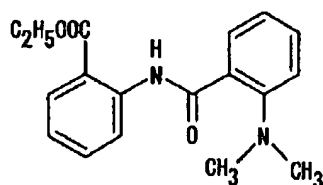
【0122】2-アミノベンズアミド安息香酸エチル 1.0 g (3.52 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に炭酸カリウム 1.0 g (7.04 mmol) およびヨードメタン 0.6 ml (7.04 mmol) を加え、室温で16時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 710 mg

g (収率 64.6%) を得た。

【0123】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39 (3 H, t, J=7 Hz), 2.82 (6 H, s), 4.35 (2 H, q, J=7 Hz), 7.06–7.12 (2 H, m), 7.15 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 7.42 (1 H, ddd, J=8 Hz, 7 Hz, 1 Hz), 7.56 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 7.96 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.02 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.9

3 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 12.60 (1H, s)

【0124】実施例13: 2-(2-ジメチルアミノベ



【0126】参考例8で製造した2-(2-ジメチルアミノベンズアミド)安息香酸エチル484mg (1.55mmol) エタノール溶液(10ml)に1N-水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、2時間加熱還流した。エタノールを減圧下留去し、残留物を濃塩酸にて酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をエーテル/ヘキサンにて再結晶を行い、標記化合物337mg (収率76.5%)を得た。

【0127】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.27 (4H, s), 7.09-7.18 (3H, m), 7.44 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.64 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.99 (1H, dd, J=7Hz, 1Hz), 8.10 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.97 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz)

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3400-2400, 1716, 1636, 1580, 1512, 1450, 1378, 1208, 770, 758

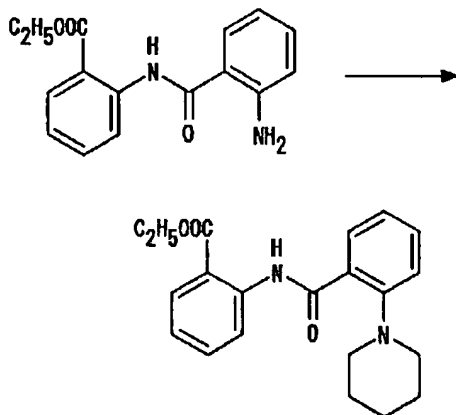
EI-MS (m/z, %): 284 (M<sup>+</sup>, 15), 270 (3), 148 (100), 147 (88), 105 (16), 91 (24), 77 (19)

融点: 137~138°C

【0128】参考例9: 2-(2-ピペリジルベンズアミド)安息香酸エチル

【0129】

【化25】

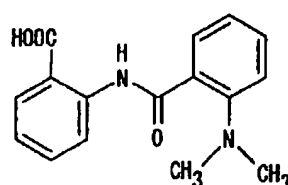


【0130】2-アミノベンズアミド安息香酸エチル500mg (1.76mmol) のN, N-ジメチルホル

ンズアミド)安息香酸

【0125】

【化24】



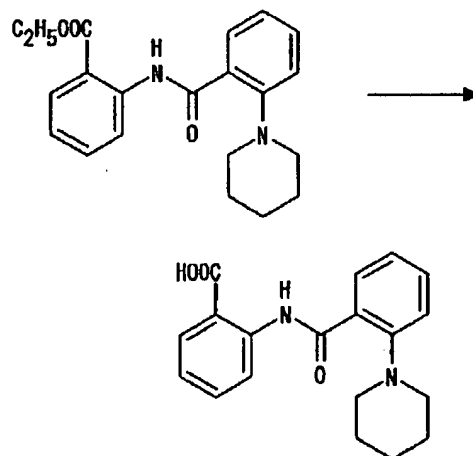
ムアミド溶液(15ml)に炭酸カリウム510mg (3.69mmol) および1, 5-ジヨードペンタン0.3ml (2.11mmol)を加え、60°Cで20時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物75mg (収率12.1%)を得た。

【0131】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36 (3H, t, J=7Hz), 1.42-1.50 (2H, m), 1.56-1.67 (4H, m), 3.03 (4H, t, J=5Hz), 4.32 (2H, q, J=7Hz), 7.05-7.14 (3H, m), 7.41 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.57 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.86 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.06 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.84 (1H, d, J=8Hz), 12.29 (1H, s)

【0132】実施例14: 2-(2-ピペリジルベンズアミド)安息香酸

【0133】

【化26】



【0134】参考例9で製造した2-(2-ピペリジルベンズアミド)安息香酸エチル75mg (0.21mmol) エタノール溶液(10ml)に1N-水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、2時間加熱還流した。エタノールを減圧下留去し、残留物を濃塩酸にて酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去

した。残留物を酢酸エチル／ヘキサンにて再結晶を行い、標記化合物57mg(収率76.5%)を得た。

【0135】NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43-1.50(2H, m), 1.50-1.65(4H, m), 2.88-3.08(4H, m), 7.08-7.20(3H, m), 7.44(1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.61(1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.91(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.83(1H, d, J=8Hz)

IR( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3400-2100, 1676, 1576, 1520, 1452, 1418, 1270, 908, 766, 756

EI-MS(m/z, %): 324(M<sup>+</sup>, 15), 188(90), 187(100), 159(36)

融点: 192~193℃

【0136】参考例10: 2-(2-クロロ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル

【0137】

【化27】2-クロロ-4-フェニルエチニル安息香酸0.82g(3.19mmol)の無水ベンゼン溶液(10ml)に塩化チオニル1.0ml及びN,N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、1時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル10mlに溶解し、これを氷冷下炭酸カリウム0.88g(6.39mmol)及び2-アミノ安息香酸エチル0.47ml(3.19mmol)の水(15ml)及び酢酸エチル(5ml)の混合溶液に滴下し、室温で3時間撹拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物1.08g(収率83.8%)を得た。

【0138】NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40(3H, t, J=7Hz), 4.37(2H, q, J=7Hz), 7.16(1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.35-7.41(3H, m), 7.39-7.58(3H, m), 7.59-7.66(3H, m), 8.10(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.89(1H, d, J=8Hz), 11.62(1H, s)

【0139】参考例11: 2-(2-クロロ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0140】

【化28】参考例10で製造した(2-クロロ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル1.03g(2.55mmol)のエタノール(20ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え、1時間加熱撹拌した後、エタノールを減圧下留去した。残留

物に濃塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をエタノールで再結晶し、標記化合物0.82g(収率86.0%)を得た。

【0141】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.26(1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.45-7.50(3H, m), 7.59-7.65(2H, m), 7.66-7.72(2H, m), 7.77(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=1Hz), 8.04(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.57(1H, d, J=8Hz), 11.67(1H, s)

【0142】実施例15: 2-(2-ヘキシルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0143】

【化29】参考例10で製造した2-(2-クロロ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸300mg(0.80mmol)のヘキシルアミン(5ml)溶液に炭酸カリウム140mg(0.96mmol)及び5wt.%の活性化銅を加え、封管中170℃で3時間加熱撹拌した後、室温まで冷却し、ヘキシルアミンを減圧下留去した。残留物に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、エタノールで再結晶し標記化合物0.12g(収率33.0%)を得た。

【0144】NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.91(3H, t, J=7Hz), 1.28-1.40(4H, m), 1.40-1.50(2H, m), 1.68-1.76(2H, m), 3.20(2H, t, J=7Hz), 6.83(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 6.89(1H, d, J=1Hz), 7.14(1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.34-7.39(3H, m), 7.54-7.60(2H, m), 7.60-7.69(2H, m), 8.16(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.80(1H, d, J=8Hz, 1Hz), 11.64(1H, s)

IR( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3344, 2932, 1652, 1604, 1532, 1252, 762, 754

EI-MS(m/z, %): 440(m<sup>+</sup>, 100), 422(19), 369(29), 304(34), 232(96)

融点: 211-213℃

【0145】実施例16: 2-(2-ベンジルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0146】

【化30】参考例10で製造した2-(2-クロロ-4-

ーフェニルエチニルベンズアミド)安息香酸260mg (0.70mmol)のベンジルアミン(3ml)溶液に炭酸カリウム0.12g (0.84mmol)及び5wt. %の活性化銅を加え、170℃で3時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、エタノールで再結晶し標記化合物90mg (収率28.7%)を得た。

【0147】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.74 (2H, s), 6.85-6.90 (2H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.32-7.42 (6H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.64 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.71 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.79 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.71 (1H, s)

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3240, 1682, 1650, 1604, 1538, 1266, 766, 756

EI-MS (m/z, %): 446 (m+, 100), 428 (37), 310 (84), 280 (87), 221 (42), 193 (69), 91 (22)

融点: 226-228℃

【0148】参考例12: 2-(2-メチルプロピル)アミノ安息香酸

【0149】

【化31】2-クロロ安息香酸1.0g (6.39mmol)の2-メチルプロピルアミン(3ml)溶液に炭酸カリウム1.06g (7.16mmol)及び5wt. %の活性化銅を加え、封管中170℃で1時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し標記化合物0.99g (収率88.0%)を得た。

【0150】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03 (6H, d, J=7Hz), 1.99 (1H, sept., J=7Hz), 3.04 (2H, d, J=7Hz), 6.56 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 6.68 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.38 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.98 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz)

【0151】実施例17: 2-[2-(2-メチルプロピルアミノ)ベンズアミド]安息香酸

【0152】

【化32】参考例12で製造した2-(2-メチルプロ

ピル)アミノ安息香酸0.30g (1.55mmol)の無水ベンゼン溶液(5ml)に塩化チオニル0.5ml及びN,N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、1時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を塩化メチレン10mlに溶解し、これを、窒素雰囲気下トリエチルアミン0.64ml (4.66mmol)及び2-アミノ安息香酸0.21g (1.55mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、氷冷下滴下し、室温で18時間撹拌した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、エタノールで再結晶し標記化合物0.23g (収率46.9%)を得た。

【0153】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (6H, d, J=7Hz), 2.02 (1H, sept., J=7Hz), 3.05 (2H, d, J=7Hz), 6.69 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 6.76 (1H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.38 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.72 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.19 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.84 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.57 (1H, s)

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 2962, 1658, 1602, 1576, 1532, 1256, 752, 738

EI-MS (m/z, %): 312 (m+, 41), 269 (61), 251 (16), 132 (100), 120 (30)

融点: 159-160℃

【0154】参考例13: 2-シクロヘキシルアミノ安息香酸

【0155】

【化33】2-クロロ安息香酸1.0g (6.39mmol)のシクロヘキシルアミン(3ml)溶液に炭酸カリウム1.06g (7.16mmol)及び5wt. %の活性化銅を加え、封管中170℃で0.5時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し標記化合物1.27g (収率90.6%)を得た。

【0156】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34-1.47 (5H, m), 1.60-1.68 (1H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.36-3.46 (1H, m), 6.56 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz),

6. 71 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 36 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7. 96 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ )

【0157】実施例18: 2-[2-(シクロヘキシルアミノ)ベンズアミド]安息香酸

【0158】

【化34】参考例13で製造した2-シクロヘキシルアミノ安息香酸0. 30g (1. 55mmol)の無水ベンゼン溶液(10ml)に塩化チオニル0. 5ml及びN, N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、1時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を塩化メチレン10mlに溶解し、これを窒素雰囲気下、トリエチルアミン0. 57ml (4. 11mmol)及び2-アミノ安息香酸0. 19g (1. 37mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に氷冷下滴下し、室温で18時間撹拌した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、エタノールで再結晶し標記化合物0. 30g (収率59. 3%)を得た。

【0159】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 26-1. 40 (3H, m), 1. 40-1. 52 (2H, m), 1. 58-1. 68 (1H, m), 1. 72-1. 84 (2H, m), 1. 99-2. 05 (2H, m), 3. 44-3. 54 (1H, m), 6. 63 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 6. 85 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 19 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7. 34 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7. 67 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7. 74 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 8. 86 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 12. 07 (1H, s)

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 2936, 1658, 1574, 1532, 1252, 754, 740

EI-MS ( $m/z$ , %): 338 ( $m^+$ , 100), 326 (5), 295 (22), 202 (18), 201 (16), 158 (41), 132 (19), 120 (19)

融点: 230-232°C

【0160】参考例14: 2-(2-クロロベンズアミド)安息香酸エチル

【0161】

【化35】2-クロロ安息香酸3. 0g (19. 2mmol)の無水ベンゼン溶液(30ml)に塩化チオニル2. 0ml及びN, N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、1時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル(20ml)に溶解し、これを氷冷下炭酸カリウム5. 3g (38. 3mmol)及び2-アミノ安息香酸エチル2. 8ml (19. 2mmol)の

水(30ml)及び酢酸エチル(15ml)の混合溶液に滴下し、室温で3時間撹拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をエーテル-ヘキサンで再結晶し標記化合物5. 2g (収率89. 7%)を得た。

【0162】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 39 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4. 36 (2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 7. 16 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7. 34-7. 43 (2H, m), 7. 45-7. 49 (1H, m), 7. 61 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7. 66 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 8. 09 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 8. 90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) 11. 55 (1H, s)

【0163】参考例15: 2-(2-クロロベンズアミド)安息香酸

【0164】

【化36】(2-クロロベンズアミド)安息香酸エチル5. 22g (17. 2mmol)のエタノール(50ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液50mlを加え、3時間加熱還流した後、エタノールを減圧下留去した。残留物に氷冷下濃塩酸を滴下し酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物4. 15g (収率87. 6%)を得た。

【0165】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7. 22 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7. 49 (1H, ddd,  $J=7$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7. 55 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7. 58-7. 68 (2H, m), 7. 70 (1H, d,  $J=7$ ,  $1\text{Hz}$ ), 8. 03 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 8. 60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11. 95 (1H, s)

【0166】実施例19: 2-(2-ヘキシルアミノベンズアミド)安息香酸

【0167】

【化37】参考例15で製造した2-(2-クロロベンズアミド)安息香酸400mg (1. 45mmol)のヘキシルアミン(6ml)溶液に炭酸カリウム240mg (1. 74mmol)及び5wt. %の活性化銅を加え、封管中170°Cで1. 5時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、エタノールで再結晶し、標記化合物370mg (収率75. 8%)を得た。

【0168】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 90 (3

H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.28-1.50 (6H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 3.19 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 8Hz, 1Hz), 6.74 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 8Hz, 1Hz), 7.36 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 8Hz, 1Hz), 7.64 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 8Hz, 1Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.16 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.80 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 11.52 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2924, 2856, 1698, 1646, 1612, 1574, 1538, 1294, 1222, 756, 740

EI-MS ( $m/z$ , %): 340 ( $m^+$ , 94), 322 (13), 269 (75), 251 (26), 204 (32), 132 (100), 120 (30)

融点: 151-152°C

【0169】実施例20: 2-[2-(2,2-ジメチルプロピルアミノ)ベンズアミド]安息香酸

【0170】

【化38】参考例15で製造した2-(2-クロロベンズアミド)安息香酸400mg (1.45mmol)の2,2-ジメチルプロピルアミン(7ml)溶液に炭酸カリウム240mg (1.74mmol)及び5wt. %の活性化銅を加え、封管中170°Cで3時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、エーテル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物170mg (収率36.3%)を得た。

【0171】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (9H, m), 2.99 (2H, s), 6.64 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 8Hz, 1Hz), 7.13 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 8Hz, 1Hz), 7.34 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7.65 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.16 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.83 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 11.57 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3368, 2960, 1666, 1578, 1526, 1262, 758, 746

EI-MS ( $m/z$ , %): 326 ( $m^+$ , 47), 269 (89), 251 (22), 132 (100), 120 (23)

融点: 193-194°C

【0172】実施例21: 2-(2-オクチルアミノベ

ンズアミド)安息香酸

【0173】

【化39】参考例15で製造した2-(2-クロロベンズアミド)安息香酸0.40g (1.45mmol)のオクチルアミン(4ml)溶液に炭酸カリウム0.24g (1.74mmol)及び5wt. %の活性化銅を加え、170°Cで3時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、エタノールで再結晶し、標記化合物0.25g (収率45.9%)を得た。

【0174】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.24-1.39 (8H, m), 1.39-1.49 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 3.19 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 8Hz, 1Hz), 6.75 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 8Hz, 1Hz), 7.36 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7.64 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7.69 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.17 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8.80 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 11.67 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3228, 2928, 2852, 1698, 1646, 1610, 1574, 1540, 1292, 1204, 756, 738

EI-MS ( $m/z$ , %): 368 ( $m^+$ , 90), 340 (25), 269 (96), 251 (22), 132 (100), 120 (30)

融点: 146-147°C

【0175】実施例22: 2-(2-デシルアミノベンズアミド)安息香酸

【0176】

【化40】参考例15で製造した2-(2-クロロベンズアミド)安息香酸400mg (1.45mmol)のデシルアミン(4ml)溶液に炭酸カリウム240mg (1.74mmol)及び5wt. %の活性化銅を加え、170°Cで3時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、アセトニトリルで再結晶し、標記化合物300mg (収率51.9%)を得た。

【0177】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.20-1.38 (12H, m), 1.38-1.48 (2H, m), 1.65-

1. 74 (2H, m), 3. 18 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6. 66 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 8Hz, 1Hz), 6. 75 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 13 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 8Hz, 1Hz), 7. 35 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7. 64 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7. 69 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8. 15 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8. 80 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 11. 58 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3326, 2924, 2852, 1698, 1646, 1610, 1574, 1540, 1294, 1200, 756, 736

EI-MS ( $m/z$ , %): 396 ( $m+$ , 74), 368 (28), 340 (11), 269 (100), 251 (26), 132 (78), 120 (30)

融点: 126-127°C

【0178】参考例16: 2-(2-イソインドリルベンズアミド)安息香酸エチル

【0179】

【化41】2-(2-アミノベンズアミド)安息香酸エチル500mg (1. 76mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に炭酸カリウム530mg (3. 87mmol) 及び $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジブromo- $\alpha$ -キシレン470mg (1. 76mmol) を加え、110°Cで3時間加熱攪拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物360mg (収率53. 1%)を得た。

【0180】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 31 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4. 22 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4. 75 (4H, m), 6. 88 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 6. 97 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 13 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7. 58-7. 65 (2H, m), 8. 05 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8. 95 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11. 66 (1H, s)

【0181】実施例23: 2-(2-イソインドリルベンズアミド)安息香酸

【0182】

【化42】参考例16で製造した2-(2-イソインドリルベンズアミド)安息香酸エチル360mg (0. 93mmol) のエタノール (5ml) 溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、2時間加熱還流した後、エタノールを減圧下留去した。残留物に、氷冷下濃塩酸を滴下し酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸

ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物260mg (収率77. 7%)を得た。

【0183】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 71 (4H, s), 6. 90 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 6. 99 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 13-7. 23 (5H, m), 7. 40 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7. 63 (1H, dd,  $J=7$ , 1Hz), 7. 67 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 8. 08 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8. 97 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11. 48 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3328, 1668, 1518, 1264, 756

EI-MS ( $m/z$ , %): 358 ( $m+$ , 15), 312 (7), 269 (10), 221 (52), 193 (100), 132 (14)

融点: 185-186°C

【0184】実施例24: 2-[2-(1-プロピルベンチル)アミノベンズアミド]安息香酸

【0185】

【化43】参考例15で製造した2-(2-クロロベンズアミド)安息香酸0. 26g (0. 93mmol) の4-ヘプチルアミン (3ml) 溶液に炭酸カリウム0. 15g (1. 11mmol) 及び5wt. %の活性化銅を加え、封管中170°Cで5時間加熱攪拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物0. 15g (収率45. 0%)を得た。

【0186】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0. 92 (6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1. 30-1. 62 (8H, m), 3. 50 (1H, pent,  $J=6\text{Hz}$ ), 6. 61 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 6. 75 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 13 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7. 32 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7. 68 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 8. 79 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 11. 55 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2956, 2928, 1652, 1602, 1578, 1532, 1256, 752, 742

EI-MS ( $m/z$ , %): 354 ( $m+$ , 22), 311 (75), 293 (6), 174 (100), 146 (19), 132 (13)

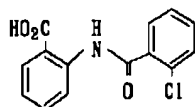
融点: 139-140°C

【0187】実施例25: 2-[2-(1-メチルヘキシル)アミノベンズアミド]安息香酸

## 【0188】

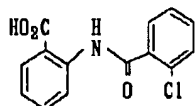
【化44】参考例15で製造した2-(2-クロロベンズアミド)安息香酸0.35g(1.27mmol)の2-アミノヘプタン(3ml)溶液に炭酸カリウム0.21g(1.52mmol)及び5wt.%の活性化銅を加え、封管中170℃で5時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、ヘキサンで再結晶し、標記化合物0.23g(収率50.4%)を得た。

【0189】NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.24(3H, d, J=6Hz), 1.26-1.56(7H, m), 1.58-1.70(1H, m), 3.56(1H, q, J=6Hz), 6.63(1H, dd, J=7Hz, 7Hz),



【0192】参考例15で製造した2-(2-クロロベンズアミド)安息香酸0.40g(1.45mmol)の2-エチルヘキシルアミン(3ml)溶液に炭酸カリウム0.24g(1.74mmol)及び5wt.%の活性化銅を加え、封管中170℃で3時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物0.25g(収率47.4%)を得た。

【0193】NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 0.86-0.96(6H, m), 1.26-1.54(8H, m), 1.61-1.72(1H, m), 3.09(1H, d, J=12Hz, 6Hz), 3.11(1H, dd, J=12Hz, 6Hz), 6.63-6.68(1H, m), 6.74(1H, d, J=8Hz), 7.13(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.



【0196】参考例15で製造した2-(2-クロロベンズアミド)安息香酸0.30g(1.09mmol)の3-フェニルプロピルアミン(3ml)溶液に炭酸カリウム0.18g(1.31mmol)及び5wt.%の活性化銅を加え、170℃で3時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗

6.74(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.16(1H, m), 7.30-7.38(1H, m), 7.60-7.66(1H, m), 7.69(1H, d, J=8Hz, 1Hz), 8.15(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.79(1H, d, J=8Hz), 11.54(1H, s)

IR(ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 2952, 2932, 1698, 1652, 1612, 1574, 1538, 1264, 756, 742

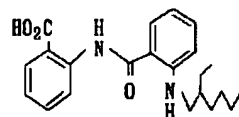
EI-MS(m/z, %): 354(m+, 22), 336(4), 311(28), 283(67), 174(100), 146(19), 132(13)

融点: 108-109℃

【0190】実施例26: 2-[2-(2-エチルヘキシル)アミノベンズアミド]安息香酸

【0191】

【化45】



36(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.64(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.69(1H, dd, J=7, 1Hz), 8.16(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.82(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.55(1H, s)

IR(ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 2960, 2924, 1654, 1602, 1530, 1256, 788, 746

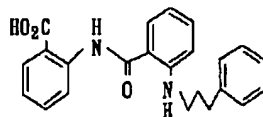
EI-MS(m/z, %): 368(m+, 23), 269(70), 251(18), 174(3), 146(5), 132(100), 120(28)

融点: 120-121℃

【0194】実施例27: 2-[2-(3-フェニルプロピル)アミノベンズアミド]安息香酸

【0195】

【化46】



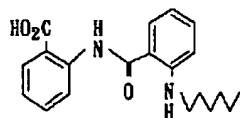
淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物0.18g(収率42.9%)を得た。

【0197】NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.98-2.08(2H, m), 2.77(2H, t, J=7Hz), 3.21(2H, t, J=7Hz), 6.64-6.72(2H, m), 7.10-7.24(4H,

m), 7.24-7.36 (3H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=8 Hz, 1Hz), 8.15 (1H, dd, J=8 Hz, 1Hz), 8.82 (1H, d, J=8 Hz), 11.61 (1H, s)

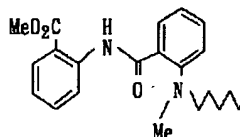
IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2920, 1650, 1602, 1574, 1534, 1262, 758

EI-MS ( $m/z$ , %): 374 ( $m^+$ , 51), 3



【0200】実施例19で製造した2-(2-ヘキシルアミノベンズアミド)安息香酸0.15g (0.44 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に炭酸カリウム0.13g (0.97 mmol) 及びヨードメタン0.1 ml (1.76 mmol) を加え、50℃で17時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物0.14g (収率85.7%) を得た。

【0201】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78 (3H, t, J=7 Hz), 1.10-1.22 (6H,



【0204】参考例17で製造した2-[2-(N-メチルヘキシルアミノ)ベンズアミド]安息香酸メチル0.14g (0.38 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液5 ml を加え、2時間加熱還流した後、エタノールを減圧下留去した。残留物を氷冷下濃塩酸を滴下し酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物0.09g (収率68.1%) を得た。

【0205】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.71-0.77 (3H, m), 1.05-1.15 (6H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.92-3.00 (2H, m), 7.08-7.18 (3H, m), 7.38-7.66 (1H, m), 7.98 (1H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.08 (1H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.87 (1H, d, J=8 Hz)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2928, 1664, 1586, 1516, 1234, 756

EI-MS ( $m/z$ , %): 354 ( $m^+$ , 22), 283 (42), 265 (46), 218 (69), 21

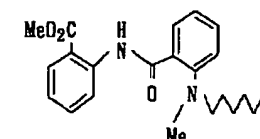
56 (3), 269 (69), 251 (22), 174 (5), 146 (14), 132 (100), 120 (36)

融点: 202-203℃

【0198】参考例17: 2-[2-(N-メチルヘキシルアミノ)ベンズアミド]安息香酸メチル

【0199】

【化47】

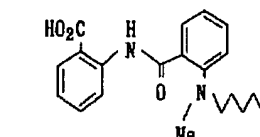


m), 1.40-1.50 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.97-3.04 (2H, m), 3.88 (3H, s), 7.07-7.14 (2H, m), 7.17 (1H, d, J=8 Hz), 7.41 (1H, dd, J=8 Hz, 7 Hz, 1 Hz), 7.54-7.60 (1H, m), 7.98 (2H, ddd, J=9, 8, 1 Hz), 8.86 (1H, d, J=8 Hz), 12.58 (1H, s)

【0202】実施例28: 2-[2-(N-メチルヘキシルアミノ)ベンズアミド]安息香酸

【0203】

【化48】

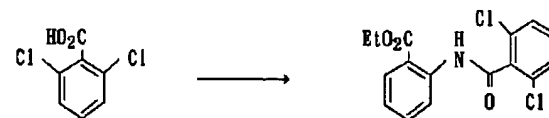


7 (93), 146 (46), 134 (100), 132 (67)

【0206】参考例18: 2-(2,6-ジクロロベンズアミド)安息香酸エチル

【0207】

【化49】



【0208】2,6-ジクロロ安息香酸3.0g (15.7 mmol) の無水ベンゼン溶液 (20 ml) に塩化チオニル2.0 ml 及びN, N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、2時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、これを氷冷下炭酸カリウム4.3g (31.4 mmol) 及び2-アミノ安息香酸エチル2.3 ml (15.7 mmol) の水 (30 ml) 及び酢酸エチル (20 ml) の混合溶液に滴下し、室温で42時間撹拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマ

トグラフィーで精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物 2.8g (収率53.6%)を得た。

【0209】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39 (3H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, J=7Hz), 7.16-7.22 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.61-7.67 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=8Hz, 1

Hz), 8.90 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.39 (1H, s)

【0210】参考例19: 2-(2,6-ジクロロベンズアミド)安息香酸

【0211】

【化50】



【0212】参考例18で製造した(2,6-ジクロロベンズアミド)安息香酸エチル 2.82g (8.34mmol)のエタノール(20ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加え、6時間加熱還流した後、エタノールを減圧下留去した。残留物に氷冷下濃塩酸を滴下し酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物 2.08g (収率80.3%)を得た。

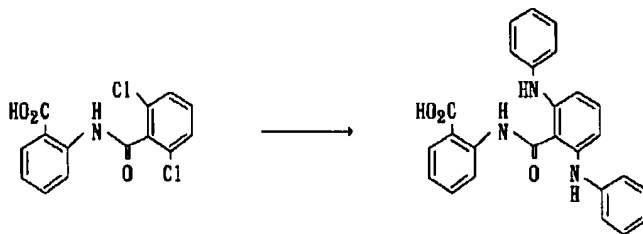
【0213】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.28

(1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.55 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.70 (1H, ddd, J=9Hz, 8Hz, 1Hz), 8.03 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.55 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.56 (1H, s)

【0214】実施例29: 2-(2,6-ジフェニルアミノベンズアミド)安息香酸

【0215】

【化51】



【0216】参考例19で製造した2-(2,6-ジクロロベンズアミド)安息香酸 0.30g (0.97mmol)のアニリン(3ml)溶液に炭酸カリウム 0.32g (2.32mmol)及び5wt.%の活性化銅を加え、4時間加熱還流した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製したのち、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物 0.13g (収率30.8%)を得た。

【0217】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.83 (2H, d, J=8Hz), 6.89-6.95 (2H, m), 7.06-7.16 (6H, m), 7.20-7.28 (4H, m), 7.53-7.59 (1H,

m), 8.04 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.72 (1H, d, J=8Hz), 11.53 (1H, s)

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 2960, 1680, 1658, 1574, 1508, 1262, 752

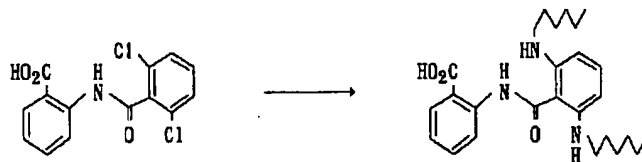
EI-MS (m/z, %): 439 (m+, 57), 421 (10), 368 (8), 303 (23), 302 (22), 276 (73), 231 (52), 205 (100)

融点: 110-111℃

【0218】実施例30: 2-(2,6-ジヘキシルアミノベンズアミド)安息香酸

【0219】

【化52】

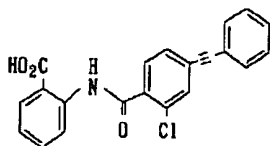


【0220】参考例19で製造した2-(2,6-ジク

ロロベンズアミド)安息香酸 0.30g (0.97mm

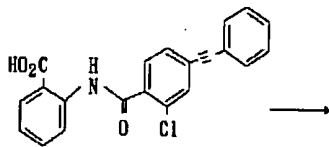
0.1) のヘキシルアミン (3ml) 溶液に炭酸カリウム 0.32g (2.32mmol) 及び 5wt. % の活性化銅を加え、封管中 170℃ で 3 時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に 1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、エーテル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物 0.21g (収率 49.9%) を得た。

【0221】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82 (3H, t, J=7Hz), 1.19-1.39 (6H, m), 1.56-1.62 (2H, m), 3.08 (2H, t, J=7Hz), 6.10 (2H, d, J=8Hz), 7.09-7.17 (2H, m), 7.62 (1



【0224】参考例10で製造した2-(2-クロロ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸 0.40g (1.06mmol) の3-フェニルプロピルアミン (3ml) 溶液に炭酸カリウム 0.18g (1.28mmol) 及び 5wt. % の活性化銅を加え、180℃ で 3 時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に 1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、メタノールで再結晶し標記化合物 0.30g (収率 59.2%) を得た。

【0225】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.06 (2H, pent, J=7Hz), 2.78 (2H, t, J=7Hz), 3.23 (2H, t, J=7Hz), 6.82-6.87 (2H, m), 7.13-7.32 (7H, m), 7.34-7.39 (3H, m), 7.54



【0228】参考例10で製造した2-(2-クロロ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸 0.40g (1.06mmol) のオクチルアミン (3ml) 溶液に炭酸カリウム 0.18g (1.28mmol) 及び 5wt. % の活性化銅を加え、180℃ で 3 時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に 1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記

H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 8.09 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.78 (1H, d, J=8Hz)

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 1682, 1646, 1580, 1520, 1270, 748

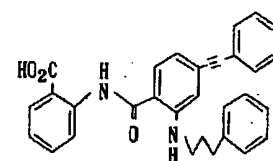
EI-MS (m/z, %): 423 (m+, 27), 405 (13), 368 (100), 286 (42), 236 (45)

融点: 195-197℃

【0222】実施例31: 2-[4-フェニルエチニル-2-(3-フェニルプロピルアミノ)ベンズアミド]安息香酸

【0223】

【化53】



-7.58 (2H, m), 7.62-7.69 (2H, m), 8.18 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.81 (1H, d, J=8Hz), 11.62 (1H, s)

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 2936, 1650, 1604, 1586, 1538, 1260, 754

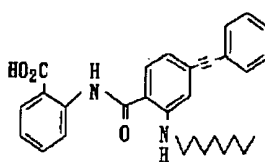
EI-MS (m/z, %): 474 (m+, 80), 456 (57), 374 (20), 351 (50), 269 (23), 232 (100), 176 (27), 132 (41), 120 (22), 91 (72)

融点: 199-200℃

【0226】実施例32: 2-(2-オクチルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0227】

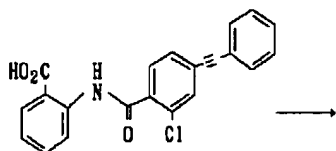
【化54】



化合物 0.05g (収率 9.6%) を得た。

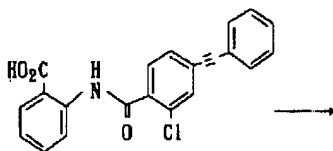
【0229】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.22-1.40 (8H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.78 (2H, pent, J=7Hz), 3.20 (2H, t, J=7Hz), 6.83 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 6.89 (1H, d, J=1Hz), 7.12-7.18 (1H, m), 7.34-7.40 (3H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J=8

Hz, 1Hz), 8.80 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.59 (1H, s)  
 IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2924, 1656, 1604, 1564, 1520, 1254, 752  
 EI-MS ( $m/z$ , %): 450 (M-H8, 49), 421 (10), 368 (18), 351 (7



【0232】参考例10で製造した2-(2-クロロ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸0.30g (0.80mmol) のブチルアミン (2ml) 溶液に炭酸カリウム0.13g (0.96mmol) 及び5wt. %の活性化銅を加え、封管中180℃で3時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し標記化合物0.18g (収率53.2%) を得た。

【0233】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t, J=7Hz), 1.44-1.54 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=7Hz), 6.83 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 6.89 (1H, d, J=1Hz),



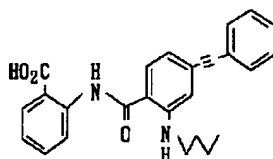
【0236】参考例10で製造した2-(2-クロロ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸0.30g (0.80mmol) のデシルアミン (3ml) 溶液に炭酸カリウム0.13g (0.96mmol) 及び5wt. %の活性化銅を加え、180℃で3時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物0.08g (収率18.9%) を得た。

【0237】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.40 (12H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 3.20 (2H, t, J=7Hz), 6.83 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz),

2), 176 (15)  
 融点: 162-163℃

【0230】実施例33: 2-(2-ブチルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸

【0231】  
 【化55】



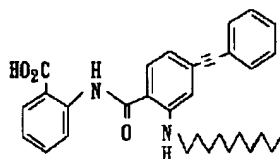
7.12-7.18 (1H, m), 7.33-7.40 (3H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.80 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.59 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3438, 2956, 1680, 1650, 1540, 1262, 754  
 EI-MS ( $m/z$ , %): 412 (m+, 69), 394 (12), 369 (22), 276 (33), 232 (100), 176 (23)

融点: 217-219℃

【0234】実施例34: 2-(3-デシルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸

【0235】  
 【化56】



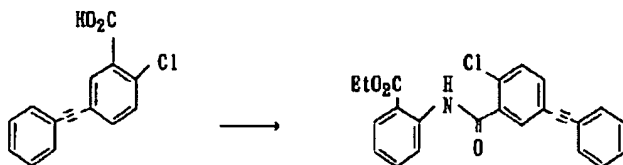
6.89 (1H, d, J=1), 7.12-7.18 (1H, m), 7.23-7.40 (3H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.80 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.60 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2924, 1652, 1608, 1538, 1258, 764, 754  
 EI-MS ( $m/z$ , %): 496 (m+, 42), 478 (87), 369 (26), 351 (100), 323 (30), 232 (45)

融点: 144-146℃

【0238】参考例20: 2-(2-クロロ-5-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸エチル

【0239】  
 【化57】



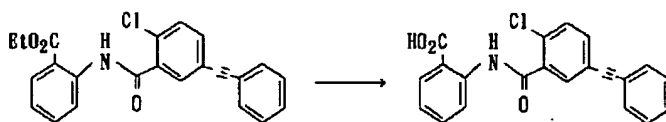
【0240】2-クロロ-5-フェニルエチニル安息香酸2.0g(7.79mmol)の無水ベンゼン溶液(15ml)に塩化チオニル1.0ml及びN,N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、1時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル(20ml)に溶解し、これを氷冷下炭酸カリウム2.1g(15.6mmol)及びアミノ安息香酸エチル1.1ml(7.79mmol)の水(15ml)及び酢酸エチル(10ml)の混合溶液に滴下し、室温で2時間撹拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物1.7g(収率53.4%)を得た。

【0241】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.40(3H, t, J=7Hz), 4.37(2H, q, J=7Hz), 7.14-7.20(1H, m), 7.33-7.38(3H, m), 7.45(1H, d, J=8Hz), 7.50-7.56(3H, m), 7.60-7.66(1H, m), 7.80(1H, d, J=2Hz), 8.10(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.88(1H, d, J=8Hz), 11.57(1H, s)

【0242】参考例21: 2-(2-クロロ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0243】

【化58】



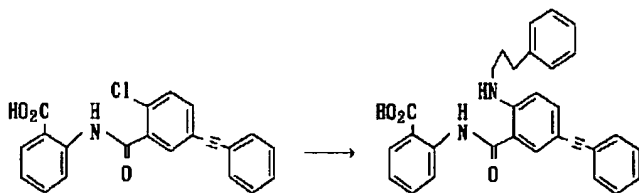
【0244】参考例20で製造した2-(2-クロロ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル1.68g(4.16mmol)のエタノール(15ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え、2時間加熱還流した後、エタノールを減圧下留去した。残留物に氷冷下濃塩酸を滴下し酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物1.53g(収率97.8%)を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.24-7.30(1H, m), 7.43-7.48(3H, m), 7.57-7.63(2H, m), 7.65-7.74(3H, m), 7.91(1H, d, J=2Hz), 8.03(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.50(1H, d, J=8Hz), 11.61(1H, s), 13.71(1H, br-s)

【0245】実施例35: 2-[5-フェニルエチニル-2-(3-フェニルプロピル)アミノベンズアミド]安息香酸

【0246】

【化59】



【0247】参考例21で製造した2-(2-クロロ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸0.30g(0.80mmol)の3-フェニルプロピルアミン(1.5ml)溶液に炭酸カリウム0.13g(0.96mmol)及び5wt.%の活性化銅を加え、180℃で3時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル-ヘキサ

ンで再結晶し標記化合物0.15g(収率38.6%)を得た。

【0248】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.00-2.09(2H, m), 2.78(2H, t, J=7Hz), 3.24(2H, t, J=7Hz), 6.65(1H, d, J=8Hz), 6.95-7.02(1H, m), 7.17-7.33(8H, m), 7.46-7.55(3H, m), 7.58-7.64(1H, m), 7.91(1H, d, J=2Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.79(1H, d, J=

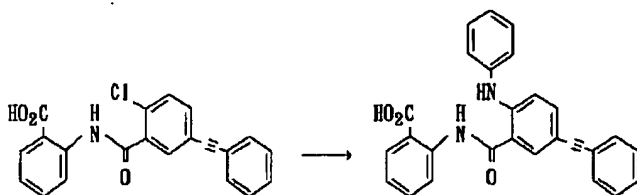
8Hz), 11.70 (1H, s)  
 IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 2928, 1658, 1604, 1532, 1262, 756  
 EI-MS (m/z, %): 474 (m+, 9), 456 (100), 383 (36), 351 (46), 232 (9)

融点: 194-196°C

【0249】実施例36: 2-(2-フェニルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0250】

【化60】



【0251】参考例21で製造した2-(2-クロロ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸0.30g (0.80mmol)の3-フェニルプロピルアミン(1.5ml)溶液に炭酸カリウム0.13g (0.96mmol)及び5wt. %の活性化銅を加え、180°Cで1.5時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物0.17g (収率50.7%)を得た。

【0252】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.99-7.04 (1H, m), 7.07-7.12 (1H, m), 7.22-7.39 (8H, m), 7.46 (1H, d, J=8Hz, 2Hz), 7.50-7.56 (2H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=2Hz), 8.04 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.81 (1H, d, J=8Hz), 9.81 (1H, s), 11.79 (1H, s)  
 IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 1682, 1646, 1580, 1520, 1270, 748  
 EI-MS (m/z, %): 423 (m+, 27), 405 (13), 368 (100), 286 (42), 236 (45)  
 融点: 199-202°C

【0253】参考例22: 2-(4-ヨード-2-ニトロベンズアミド)安息香酸エチル

【0254】

【化61】



【0259】参考例22で製造した2-(4-ヨード-2-ニトロベンズアミド)安息香酸エチル2.25g (5.11mmol)のエタノール(10ml)溶液に20%アンモニウムサルファイド水溶液10mlを滴下

【0255】4-ヨード-2-ニトロ安息香酸1.82g (6.21mmol)の無水ベンゼン溶液(10ml)に塩化チオニル1.0ml及びN,N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、1時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル(15ml)に溶解し、これを氷冷下炭酸カリウム1.8g (13.05mmol)及び2-アミノ安息香酸エチル0.97ml (6.52mmol)の水(15ml)及び酢酸エチル(5ml)の混合溶液に滴下し、室温で16時間撹拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物2.25g (収率82.3%)を得た。

【0256】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40 (3H, t, J=7Hz), 4.35 (2H, J=7Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.59-7.65 (1H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 8.39 (1H, d, J=1Hz), 8.77 (1H, d, J=8Hz), 11.66 (1H, s)

【0257】参考例23: 2-(2-アミノ-4-ヨードベンズアミド)安息香酸エチル

【0258】

【化62】

し、4時間加熱還流した。反応溶液を氷冷し、不要物を濾過した。濾液に4M塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去

した。残留物を塩化メチレンで再結晶し標記化合物0.97g(収率46.5%)を得た。

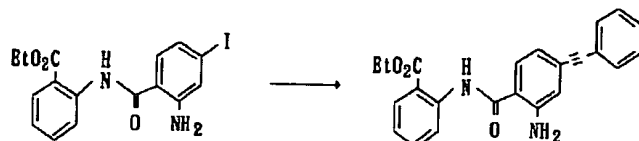
【0260】NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.42(3H, t, J=7Hz), 4.41(2H, J=7Hz), 7.07-7.14(3H, m), 7.41(1H, d, J=8Hz), 7.58(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 8.09(1H, dd, J

=8Hz, 1Hz), 8.77(1H, J=8Hz, 1Hz), 11.88(1H, s)

【0261】参考例24: 2-(2-アミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸エチル

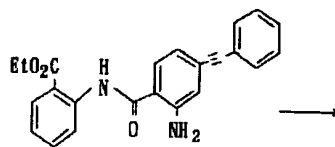
【0262】

【化63】



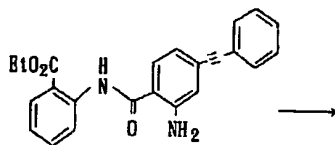
【0263】参考例23で製造した2-(2-アミノ-4-ヨードベンズアミド)安息香酸エチル0.97g(2.36mmol)のジエチルアミン(10ml)溶液に窒素雰囲気下フェニルアセチレン0.4ml(3.55mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム0.02g(0.02mmol)及びヨウ化銅0.01g(0.04mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、ジエチルアミンを減圧下留去した。残留物に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し標記化合物0.55g(収率60.9%)を得た。

【0264】NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.43(3



【0267】参考例24で製造した2-(2-アミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸エチル0.43g(1.12mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液に炭酸カリウム300mg(2.24mmol)及びヨードメタン0.2ml(3.36mmol)を加え、室温で7時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物0.24g(収率42.0%)を得た。

【0268】NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.43(3



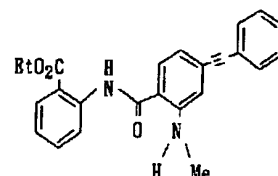
【0271】参考例24で製造した2-(2-アミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸エチル0.43g(1.12mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液に炭酸カリウム300mg

H, t, J=7Hz), 4.42(2H, q, J=7Hz), 6.89(1H, d, J=1Hz), 6.92(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.12(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.34-7.38(3H, m), 7.51-7.56(2H, m), 7.69(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.80(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.89(1H, s)

【0265】参考例25: 2-(2-メチルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸エチル

【0266】

【化64】

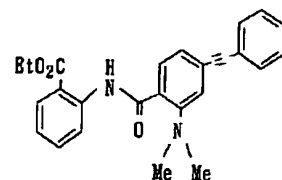


H, t, J=7Hz), 2.93(3H, d, J=3Hz), 4.42(2H, q, J=7Hz), 6.84-6.90(2H, m), 7.08-7.14(1H, m), 7.34-7.39(3H, m), 7.54-7.61(3H, m), 7.72(1H, d, J=8Hz), 7.84-7.94(1H, m), 8.10(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.76(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.88(1H, s)

【0269】参考例26: 2-(2-ジメチルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸エチル

【0270】

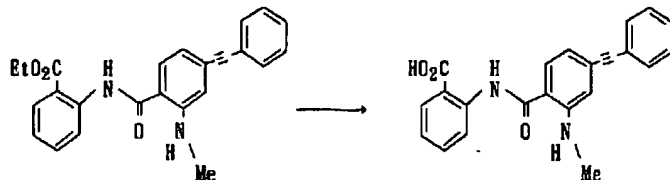
【化65】



300mg(2.24mmol)及びヨードメタン0.2ml(3.36mmol)を加え、室温で17時間攪拌し

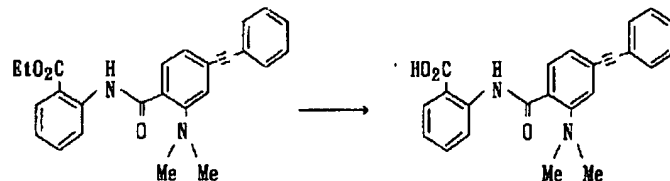
た。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物0.29g(収率63.0%)を得た。

【0272】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.39(3H, t, J=7Hz), 2.84(6H, s), 4.35(2H, q, J=7Hz), 7.11(1H, dd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.24-7.2



【0275】参考例25で製造した2-(2-メチルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル0.06g(0.16mmol)のエタノール(10ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液15mlを加え、4時間加熱還流した後、エタノールを減圧下留去した。残留物を氷冷下濃塩酸を滴下し酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物0.05g(収率94.0%)を得た。

【0276】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.94(3H, s), 6.86(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 6.88(1H, d, J=1Hz), 7.15(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.34-7.40(3H, m), 7.54-7.59(2



【0279】参考例26で製造した2-(2-ジメチルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル0.29g(0.71mmol)のエタノール(10ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、2時間加熱還流した後、エタノールを減圧下留去した。残留物を氷冷下濃塩酸を滴下し酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、標記化合物0.19g(収率69.4%)を得た。

【0280】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.94(6H, s), 7.13-7.19(1H, m), 7.28(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.32(1H, d, J=1Hz), 7.35-7.40(3H,

7.1H, m), 7.30(1H, d, J=1Hz), 7.34-7.40(3H, m), 7.53-7.60(3H, m), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.91-8.94(1H, m), 12.59(1H, s)

【0273】実施例37: 2-(2-メチルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0274】

【化66】

H, m), 7.62-7.67(1H, m), 7.66(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.80(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.66(1H, s)

IR(ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3416, 1690, 1646, 1608, 1584, 1536, 1230, 752

EI-MS(m/z, %): 370(m+, 4), 352(1), 278(1), 256(1), 234(5)  
融点: 219-220℃

【0277】実施例38: 2-(2-ジメチルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0278】

【化67】

m), 7.54-7.60(2H, m), 7.65(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.97(1H, d, J=8Hz), 12.4-12.6(1H, m)

IR(ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 1696, 1652, 1586, 1522, 1196, 764, 752

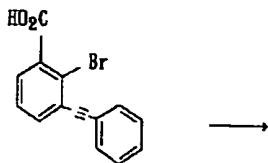
EI-MS(m/z, %): 384(m+, 19), 366(3), 248(100), 247(90), 191(13), 176(11)

融点: 186-187℃

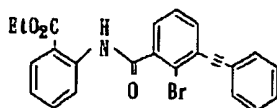
【0281】参考例27: 2-(2-ブromo-3-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル

【0282】

【化68】



【0283】2-ブromo-3-フェニルエチニル安息香酸1.53gの無水ベンゼン溶液(10ml)に塩化チオニル1.0ml及びN,N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、0.75時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル(20ml)に溶解し、これを氷冷下炭酸カリウム1.4g(10.16mmol)、2-アミノ安息香酸エチル0.75ml(5.08mmol)の水(15ml)及び酢酸エチル(5ml)の混合溶液に滴下し、室温で17時間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物1.80g(収率7



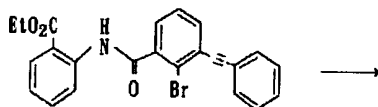
8.9%)を得た。

【0284】NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ: 1.39(3H, t, J=7Hz), 4.35(2H, J=7Hz), 7.14-7.20(1H, m), 7.35-7.43(4H, m), 7.50(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.57-7.67(4H, m), 8.10(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.90(1H, d, J=8Hz), 11.48(1H, s)

【0285】参考例28: 2-(2-ブromo-3-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0286】

【化69】



【0287】参考例27で製造した2-(2-ブromo-3-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル1.79g(3.99mmol)のエタノール(20ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え、2時間加熱攪拌した後、エタノールを減圧下留去した。残留物に氷冷下濃塩酸を滴下し酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物1.52g(収率90.5%)を得た。

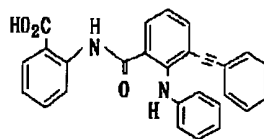
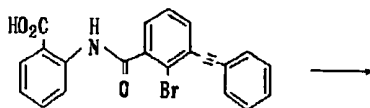


【0288】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.23-7.29(1H, m), 7.44-7.52(3H, m), 7.56-7.72(5H, m), 7.81(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.03(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.57(1H, d, J=8Hz)

【0289】実施例39: 2-(2-フェニルアミノ-3-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0290】

【化70】



【0291】参考例28で製造した2-(2-ブromo-3-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸0.30g(0.71mmol)のアニリン(2ml)溶液に炭酸カリウム0.11g(0.80mmol)及び5wt.%の活性化銅を加え、180℃で2時間加熱攪拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物0.17g(収率56.3%)を得た。

【0292】NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ: 6.82(1H, s), 6.93-6.98(1H, m), 7.03-7.10(3H, m), 7.14-7.28(8H, m), 7.38(1H, dd, J=7, 1Hz), 7.

43-7.48(1H, m), 7.79(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.97(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.26(1H, d, J=8Hz), 10.82(1H IR(ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 688, 1636, 1604, 1524, 1240, 762, 740, 698

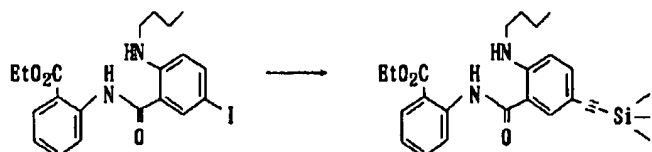
EI-MS(m/z, %): 32(m+, 67), 414(5), 296(100), 267(29)

融点: 57-258℃

【0293】参考例29: 2-(2-ブチルアミノ-5-トリメチルシリルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル

【0294】

【化71】



【0295】2-(2-ブチルアミノ 5-ヨードベンズアミド)安息香酸エチル6.45g(13.82mmol)のジエチルアミン(80ml)溶液にトリメチルシリルアセチレン2.3ml(16.59mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム90mg(0.13mmol)及びヨウ化銅50mg(0.26mmol)を加え、室温で1.5時間撹拌した後、ジエチルアミンを減圧下留去した。残留物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物4.5g(収率74.6%)を得た。

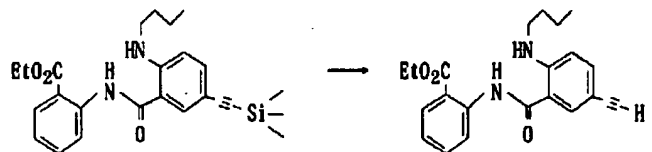
【0296】NMR(CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ :0.25(9H, s), 0.96(3H, t, J=7Hz), 1.43(3H, t, J=7Hz), 1.42-1.50(2

H, m), 1.62-1.71(2H, m), 3.14-3.22(2H, m), 4.42(2H, q, J=7Hz), 6.63(1H, d, J=9Hz), 7.11(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.42(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.57(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.86(1H, d, J=2Hz), 7.95-8.01(1H, m), 8.09(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.65(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.69(1H, s)

【0297】参考例30:2-(2-ブチルアミノ-5-エチニルベンズアミド)安息香酸エチル

【0298】

【化72】



【0299】参考例29で製造した2-(2-ブチルアミノ-5-トリメチルシリルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル4.36g(9.99mmol)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に1M-テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液11ml(11.0mmol)を加え、氷冷下1時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物3.06g(収率84.0%)を得た。

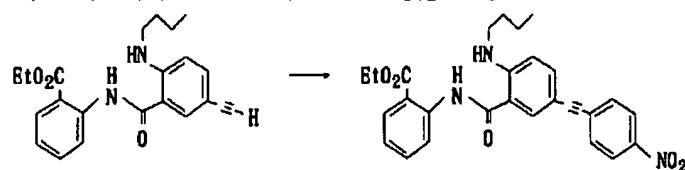
【0300】NMR(CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ :0.96(3H, t, J=7Hz), 1.40-1.52(5H, m), 1.64-1.72(2H, m), 2.99(1

H, s), 3.16-3.23(1H, m), 4.43(2H, q, J=7Hz), 6.65(1H, d, J=9Hz), 7.11(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.44(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.57(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.88(1H, d, J=2Hz), 7.98-8.06(1H, m), 8.09(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.68(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.77(1H, s)

【0301】参考例31:2-[2-ブチルアミノ-5-(4-ニトロフェニル)エチニルベンズアミド]安息香酸エチル

【0302】

【化73】



【0303】参考例30で製造した2-(2-ブチルアミノ-5-エチニルベンズアミド)安息香酸エチル300mg(0.82mmol)のジエチルアミン(10ml)溶液に4-ヨードニトロベンゼン270ml(1.09mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム14mg(0.01mmol)及びヨウ化銅8mg(0.02mmol)を加え、室温で1時間撹拌した後、ジエチルアミンを減圧下留去した。残留物に水

を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物383mg(収率95.8%)を得た。

【0304】NMR(CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ :0.98(3H, t, J=7Hz), 1.40-1.55(5H, m), 1.63-1.74(2H, m), 3.17-

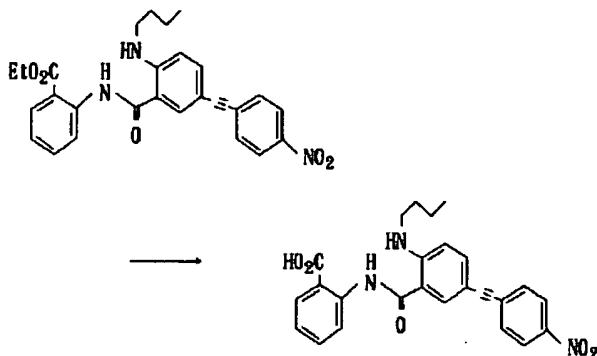
3. 26 (2H, m), 4. 43 (2H, q,  $J=7$  Hz), 6. 71 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7. 11-7. 16 (1H, m), 7. 51 (1H, dd,  $J=9$  Hz, 2Hz), 7. 57-7. 65 (3H, m), 7. 95 (1H, d,  $J=2$  Hz), 8. 10 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 1Hz), 8. 20 (2H, d,  $J=9$  Hz), 8. 68 (1H, d,  $J=8$  Hz), 1

1. 82 (1H, s)

【0305】実施例40: 2-[2-ブチルアミノ-5-(4-ニトロフェニル)エチニルベンズアミド]安息香酸

【0306】

【化74】



【0307】参考例31で製造した2-[2-ブチルアミノ-5-(4-ニトロフェニル)エチニルベンズアミド]安息香酸エチル250mg (0. 51mmol) のジオキサン(10ml) 溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え、室温で18時間撹拌した。反応溶液に2M-塩酸を加え、酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物210mg (収率86. 4%)を得た。

【0308】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 99 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1. 44-1. 54 (2H, m), 1. 67-1. 76 (2H, m), 3. 24 (2H, t,  $J=7$  Hz), 6. 72 (1H, d,  $J=9$  Hz), 6. 99-7. 05 (1H, m), 7. 50 (1H, dd,  $J=9$  Hz, 2Hz), 7. 58 (2H, d,  $J=9$  Hz, 2Hz), 7. 63 (1H, ddd,

$J=8$  Hz, 7Hz, 1Hz), 7. 92 (1H, d,  $J=2$  Hz), 8. 04 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 1Hz), 8. 09 (2H, d,  $J=9$  Hz), 8. 18-8. 30 (1H, m), 8. 78 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 1Hz), 11. 63 (1H, s)

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3452, 2964, 2196, 1658, 1588, 1520, 1340, 1258, 1218, 856, 748

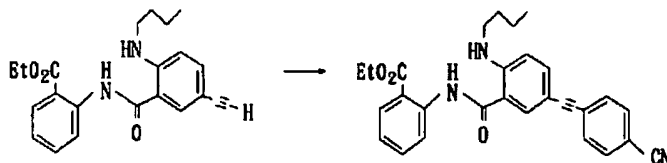
EI-MS ( $m/z$ , %): 457 ( $m+$ , 14), 439 (89), 410 (25), 396 (66), 368 (18), 350 (13), 321 (100)

融点: 179-180°C

【0309】参考例32: 2-[2-ブチルアミノ-5-(4-シアノフェニル)エチニルベンズアミド]安息香酸エチル

【0310】

【化75】



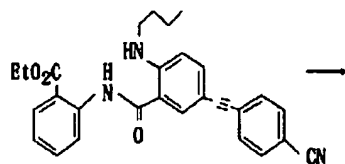
【0311】参考例30で製造した2-(2-ブチルアミノ-5-エチニルベンズアミド)安息香酸エチル300mg (0. 82mmol) のジエチルアミン(10ml) 溶液に4-ヨードベンズニトリル250mg (1. 09mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム14mg (0. 01mmol) 及びヨウ化銅8mg (0. 02mmol)を加え、室温で2時間撹拌した後、ジエチルアミンを減圧下留去した。残留物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサン

にて再結晶し、標記化合物210mg (収率54. 7%)を得た。

【0312】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 97 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1. 40-1. 52 (5H, m), 1. 64-1. 74 (2H, m), 3. 22 (2H, dt,  $J=7$  Hz, 5Hz), 4. 43 (2H, q,  $J=7$  Hz), 6. 70 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7. 11-7. 16 (1H, m), 7. 45-7. 52 (1H, m), 7. 55-7. 64 (5H, m), 7. 93 (1H, d,  $J=2$  Hz), 8. 08-8. 16 (2H, m), 8. 68 (1H, dd,  $J=8$

Hz, 1Hz), 11.80 (1H, s)

【0313】実施例41: 2-[2-ブチルアミノ-5-(4-シアノフェニル)エチルベンズアミド]安息



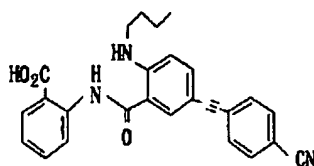
【0315】参考例32で製造した2-[2-ブチルアミノ-5-(4-シアノフェニル)エチルベンズアミド]安息香酸エチル210mg (0.45mmol)のジオキサン(10ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、室温で24時間撹拌した。反応溶液に2M-塩酸を加え、酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物120mg (収率61.0%)を得た。

【0316】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.99 (3H, t, J=7Hz), 1.41-1.54 (2H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 3.23 (2H, t, J=7Hz), 6.71 (1H, d, J=9Hz), 7.03-7.09 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.52-7.56 (4H, m), 7.65 (1H, ddd, J=8Hz,

香酸

【0314】

【化76】



7Hz, 1Hz), 7.91 (1H, d, J=2Hz), 8.05 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.78 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.67 (1H, s)

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 2964, 2248, 2204, 1654, 1598, 1530, 1298, 1218, 834, 756

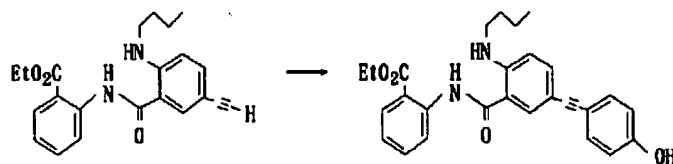
EI-MS (m/z, %): 437 (m+, 1), 419 (100), 390 (24), 376 (85), 348 (24)

融点: 197-198°C

【0317】参考例33: 2-[2-ブチルアミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)エチルベンズアミド]安息香酸エチル

【0318】

【化77】



【0319】参考例30で製造した2-(2-ブチルアミノ-5-エチルベンズアミド)安息香酸エチル300mg (0.82mmol)のジエチルアミン(10ml)溶液に4-tert-ブチルジメチルシリルオキシヨードベンゼン410ml (1.23mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム14mg (0.01mmol)及びヨウ化銅8mg (0.02mmol)を加え、室温で19時間撹拌した後、ジエチルアミンを減圧下留去した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、テトラヒドロフラン(10ml)を加え、1M-テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液1.3ml (1.3mmol)を加え、氷冷で1時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物184mg

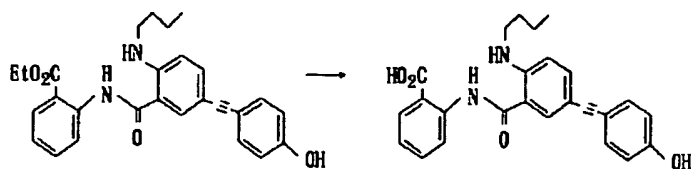
(収率49.0%)を得た。

【0320】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, t, J=7Hz), 1.43 (3H, t, J=7Hz), 1.44-1.54 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 4.43 (2H, q, J=7Hz), 4.90 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=9Hz), 6.80 (2H, d, J=9Hz), 7.09-7.14 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=9Hz), 7.47 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=2Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.09 (1H, dd, 8Hz, 1Hz), 8.67 (1H, d, J=8Hz), 11.74 (1H, s)

【0321】実施例42: 2-[2-ブチルアミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)エチルベンズアミド]安息香酸

【0322】

【化78】



【0323】参考例33で製造した2-[2-ブチルアミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)エチルベンズアミド]安息香酸エチル180mg(0.39mmol)のジオキサン(20ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、室温で4時間撹拌した。反応溶液に2M-塩酸を加え、酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物116mg(収率56.7%)を得た。

【0324】NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.94(3H, t,  $J=7$ Hz), 1.36-1.46(2H, m), 1.56-1.64(2H, m), 3.18-3.24(2H, m), 6.76-6.84(3H, m), 7.18-7.24(1H, m), 7.32(2H, d,  $J=9$ Hz), 7.48(1H, dd,  $J=9$

Hz, 2H z), 7.61-7.67(1H, m), 7.84(1H, d,  $J=2$ Hz), 8.00-8.07(2H, m), 8.53(1H, dd,  $J=8$ Hz, 1H z), 11.96(1H, s)

IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3336, 2964, 1648, 1606, 1526, 1256, 1210, 836, 762

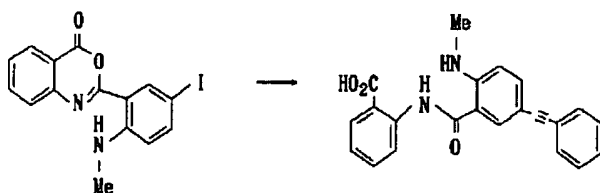
EI-MS( $m/z$ , %): 428( $m+$ , 4), 410(100), 381(6), 367(17), 321(20)

融点: 197-198°C

【0325】実施例43: 2-(2-メチルアミノ-5-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸

【0326】

【化79】



【0327】2-(2-メチルアミノ-5-ヨードフェニル)-4-オキソ-4H-3,1-ベンゾキサジン500mg(1.32mmol)のトリエチルアミン(10ml)及びテトラヒドロフラン(15ml)溶液にエチルベンゼン0.2ml(1.72mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム10mg(0.01mmol)及びヨウ化銅6mg(0.02mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で4時間撹拌した後、トリエチルアミンを減圧下留去した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をジオキサン(20ml)に溶解し、1M-水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、室温で18時間撹拌した後、ジオキサンを減圧下留去した。残留物に2M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物340mg(収率69.7%)を得た。

【0328】NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.28(3H, d,  $J=5$ Hz), 6.79(1H, d,  $J=9$ Hz), 7.18-7.24(1H, m), 7.38

-7.46(3H, m), 7.48-7.53(2H, m), 7.56(1H, dd,  $J=9$ Hz, 2Hz), 7.65(1H, ddd,  $J=8$ Hz, 7Hz, 1Hz), 7.88(1H, d,  $J=2$ Hz), 7.90-7.96(1H, m), 8.03(1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 8.54(1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 11.93(1H, s)

IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3404, 2208, 1664, 1528, 1214, 756

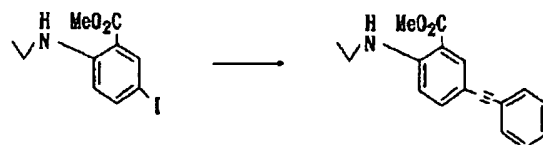
EI-MS( $m/z$ , %): 370( $m+$ , 100), 352(48), 323(7), 233(62)

融点205-206°C

【0329】参考例34: 2-エチルアミノ-5-フェニルエチル安息香酸メチル

【0330】

【化80】



【0331】2-エチルアミノ-5-ヨード安息香酸メチル2.24g(7.86mmol)のジエチルアミン(25ml)溶液にエチルベンゼン1.0ml(9.

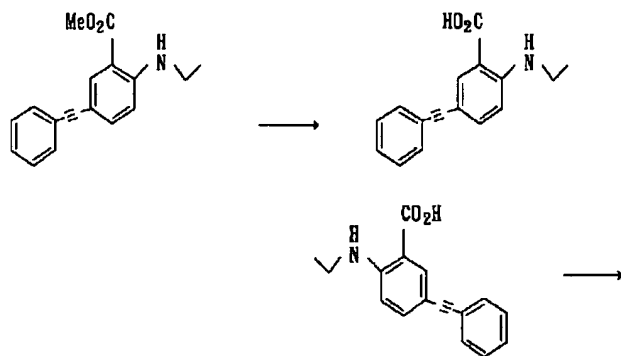
43mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム55mg(0.08mmol)及びヨウ化銅30mg(0.16mmol)を加え、室温で24時間撹拌した後、ジエチルアミンを減圧下留去した。残留物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物1.26g(収率57.4%)を得た。

【0332】NMR(CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.33(3H, t, J=7Hz), 3.26(2H, ddd, J=14Hz, 7Hz, 5Hz), 6.65(1H, d, J=9Hz), 7.28-7.35(3H, m), 7.46-7.52(3H, m), 7.80-7.86(1H, m), 8.11(1H, d, J=2Hz)

【0333】参考例35: 2-エチルアミノ-5-フェニルエチニル安息香酸

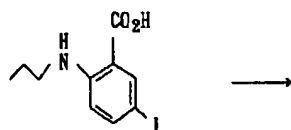
【0334】

【化81】



【0339】参考例35で製造した2-エチルアミノ-5-フェニルエチニル安息香酸400mg(1.51mmol)の無水ベンゼン溶液(15ml)に窒素雰囲気下塩化チオニル0.13ml(1.81mmol)を加え、1時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の無水トルエン(20ml)溶液に、2-アミノ安息香酸0.25g(1.51mmol)及び炭酸カリウム0.21g(1.81mmol)を加え、窒素雰囲気下7時間加熱還流した後、室温まで冷却した。反応溶液に水を加えた後、有機層を分離し、水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物0.25g(収率60.4%)を得た。

【0340】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 1.23(3H, t, J=7Hz), 3.20-3.26(2H, m), 6.83(1H, d, J=9Hz), 7.1



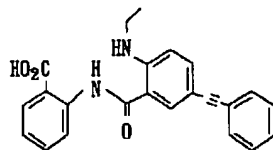
【0335】参考例34で製造した2-エチルアミノ-5-フェニルエチニル安息香酸メチル1.26g(4.51mmol)のエタノール(20ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、3時間加熱還流した後、エタノールを減圧下留去した。残留物に2M-塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物0.96g(収率80.2%)を得た。

【0336】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 1.22(3H, t, J=7Hz), 3.25(2H, q, J=7Hz), 6.77(1H, d, J=9Hz), 7.36-7.43(3H, m), 7.48-7.55(3H, m), 7.94(1H, d, J=2Hz)

【0337】実施例44: 2-(2-エチルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0338】

【化82】



8-7.24(1H, m), 7.37-7.46(3H, m), 7.48-7.56(3H, m), 7.62-7.68(1H, m), 7.89(1H, d, J=2Hz), 7.93-8.00(1H, m), 8.03(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.52(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.95(1H, s) IR( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3328, 2972, 2212, 1654, 1534, 1252, 1222, 756

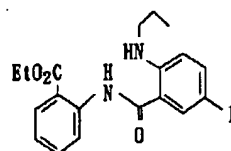
EI-MS(m/z, %): 384(m+, 100), 366(92), 337(22), 323(27), 247(44), 232(25)

融点: 202-204°C

【0341】参考例36: 2-(2-プロピルアミノ-5-ヨードベンズアミド)安息香酸エチル

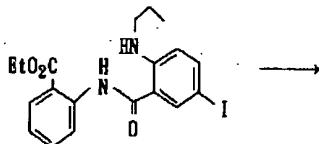
【0342】

【化83】



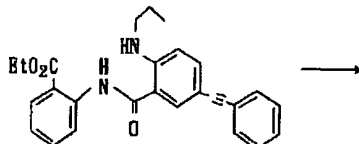
【0343】2-プロピルアミノ-5-ヨード安息香酸 1.2 g (3.93 mmol) の無水ベンゼン溶液 (20 ml) に窒素雰囲気下塩化チオニル 0.34 ml (4.72 mmol) を加え、1時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の無水トルエン (30 ml) 溶液に、2-アミノ安息香酸エチル 0.7 ml (4.72 mmol) 及び炭酸カリウム 0.65 g (4.72 mmol) を加え、窒素雰囲気下7時間加熱還流した後、室温まで冷却した。反応溶液に水を加えた後、有機層を分離し、水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物 1.0 g (収率 56.3%) を得た。

【0344】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02 (3



【0347】参考例36で製造した2-(2-プロピルアミノ-5-ヨードベンズアミド)安息香酸エチル 500 mg (1.10 mmol) のジエチルアミン (10 ml) 溶液にエチニルベンゼン 0.16 ml (1.78 mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム 10 mg (0.01 mmol) 及びヨウ化銅 6 mg (0.02 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した後、ジエチルアミンを減圧下留去した。残留物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物 0.38 g (収率 81.8%) を得た。

【0348】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.04 (3 H, t, J=7 Hz), 1.43 (3 H, t, J=7 Hz),



【0351】参考例37で製造した2-(2-プロピルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル 380 mg (0.89 mmol) のジオキサン (20 ml) 溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、4時間加熱還流した。反応溶液に2M-塩酸を加え、酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物 250 mg (収率 70.5%) を得た。

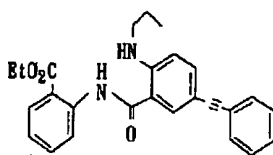
【0352】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.98 (3 H, t, J=7 Hz), 1.63 (2 H, hex,

H, t, J=7 Hz), 1.45 (3 H, t, J=7 Hz), 1.70 (2 H, hex, J=7 Hz), 3.12 (2 H, dt, J=7, 5 Hz), 4.44 (2 H, q, J=7 Hz), 6.50 (1 H, d, J=9 Hz), 7.11 (1 H, ddd, J=8 Hz, 7 Hz, 1 Hz), 7.52-7.60 (2 H, m), 7.75-7.84 (1 H, m), 7.96 (1 H, d, J=2 Hz), 8.09 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.67 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 11.74 (1 H, s)

【0345】参考例37: 2-(2-プロピルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル

【0346】

【化84】

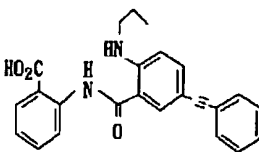


z), 1.72 (2 H, Hex, J=7 Hz), 3.18 (2 H, dt, J=7, 5 Hz), 4.43 (2 H, q, J=7 Hz), 6.69 (1 H, d, J=9 Hz), 7.12 (1 H, ddd, J=8 Hz, 7 Hz, 1 Hz), 7.28-7.36 (3 H, m), 7.47-7.53 (3 H, m), 7.58 (1 H, ddd, J=8 Hz, 7 Hz, 1 Hz), 7.92 (1 H, d, J=2 Hz), 8.00-8.06 (1 H, m), 8.10 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.68 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 11.77 (1 H, s)

【0349】実施例45: 2-(2-プロピルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0350】

【化85】



J=7 Hz), 3.14-3.24 (2 H, m), 6.83 (1 H, d, J=9 Hz), 7.18-7.25 (1 H, m), 7.38-7.45 (3 H, m), 7.48-7.56 (3 H, m), 7.60-7.68 (1 H, m), 7.90 (1 H, d, J=2 Hz), 8.03 (1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.07-8.12 (1 H, m), 8.52 (1 H, d, J=8 Hz), 11.95 (1 H, s)

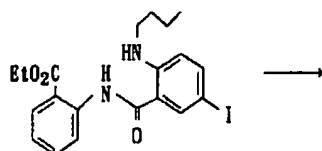
IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3324, 2212, 1658, 1532, 1254, 1220, 756

EI-MS (m/z, %): 398 (m+, 100), 380 (35), 351 (27), 323 (7), 23

2(58)

融点: 193-194°C

【0353】参考例38: 2-(2-ブチルアミノ-5-



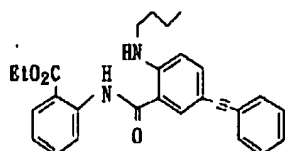
【0355】参考例30で製造したエチル2-(2-ブチルアミノ-5-ヨードベンズアミド)安息香酸エチル500mg(1.07mmol)のジエチルアミン(10ml)溶液にエチルベンゼン0.16ml(1.78mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム10mg(0.01mmol)及びヨウ化銅6mg(0.02mmol)を加え、室温で19時間撹拌した後、ジエチルアミンを減圧下留去した。残留物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物0.38g(収率80.6%)を得た。

【0356】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 0.97(3H, t, J=7Hz), 1.43(3H, t, J=7H

-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル

【0354】

【化86】

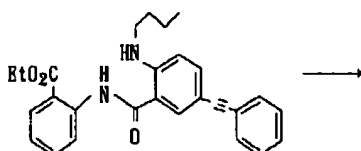


z), 1.43-1.52(2H, m), 1.64-1.74(2H, m), 3.18-3.26(2H, m), 4.42(2H, q, J=7Hz), 6.69(1H, d, J=9Hz), 7.09-7.14(1H, m), 7.26-7.36(3H, m), 7.47-7.54(3H, m), 7.54-7.62(1H, m), 7.91(1H, d, J=2Hz), 7.97-8.04(1H, m), 8.10(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.68(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.76(1H, s)

【0357】実施例46: 2-(2-ブチルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0358】

【化87】



【0359】参考例38で製造した2-(2-ブチルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル380mg(0.86mmol)のジオキサン(20ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、6時間加熱還流した。反応溶液に2M-塩酸を加え、酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物294mg(収率82.7%)を得た。

【0360】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 0.98(3H, t, J=7Hz), 1.48(2H, hex, J=7Hz), 1.6-1.74(2H, m), 3.22(2H, t, J=7Hz), 6.71(1H, d, J=9Hz), 6.93-6.98(1H, m), 7.23-7.30(2H, m), 7.48-7.54(3H, m), 7.60(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz,

1Hz), 7.91(1H, d, J=2Hz), 8.00(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.78(1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.68(1H, s)

IR(ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3368, 3320, 2964, 2216, 1652, 1528, 1252, 1218, 756

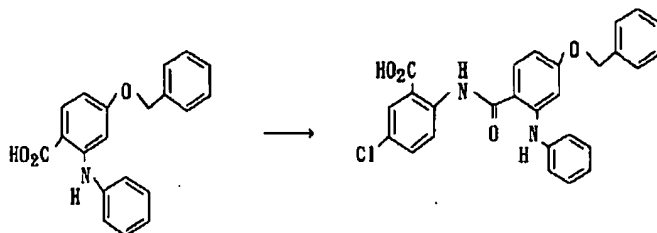
EI-MS(m/z, %): 412(m+, 100), 394(26), 351(22), 323(7), 232(71)

融点: 188-189°C

【0361】実施例47: 5-クロロ-2-(4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノベンズアミド)安息香酸

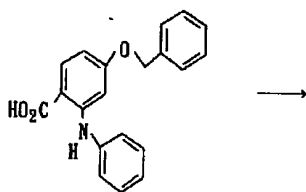
【0362】

【化88】



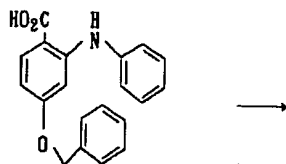
【0363】4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノ安息香酸0.50g (1.56mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、窒素雰囲気下塩化チオニルを0.28g (2.35mmol) 加え、氷冷下2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(10ml)溶液を2-アミノ-5-クロロ安息香酸0.40g (2.35mmol) 及びトリエチルアミン0.65ml (2.35mmol) の塩化メチレン(15ml)溶液に滴下し、室温で17時間攪拌した。反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー及びアセトニトリルからの再結晶で精製し、標記化合物390mg (収率53.0%)を得た。

【0364】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.14 (2H, s), 6.62 (1H, dd,  $J=9$ Hz, 2Hz), 6.80 (1H, d,  $J=2$ Hz), 7.02



【0367】4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノ安息香酸500mg (1.56mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液に、塩化チオニルを186mg (1.56mmol) 加え、氷冷下2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(10ml)溶液を2-アミノ-4-トリフルオロメチル安息香酸480mg (2.35mmol) 及び炭酸カリウム539mg (3.9mmol) の塩化メチレン(15ml)懸濁溶液に滴下し、1時間攪拌後、トリエチルアミン1ml (2.35mmol) を加え、さらに室温で15時間攪拌した。反応溶液に1M-塩酸を加え、有機層を塩化メチレンで抽出した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー及びアセトニトリルからの再結晶で精製し、標記化合物370mg (収率46.5%)を得た。

【0368】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.13 (2H, s), 6.64 (1H, dd,  $J=9$ Hz, 2



(1H, t,  $J=7$ Hz), 7.12 (2H, d,  $J=7$ Hz), 7.25-7.41 (7H, m), 7.69 (1H, dd,  $J=9$ Hz, 2Hz), 7.74 (1H, d,  $J=9$ Hz), 7.96 (1H, d,  $J=2$ Hz), 8.59 (1H, d,  $J=9$ Hz), 9.70 (1H, s), 11.87 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1652, 1582, 1434, 1256, 752

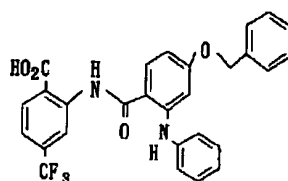
EI-MS ( $m/z$ , %): 472 ( $m+$ , 6), 386 (15), 329 (13), 301 (7), 251 (10), 119 (10), 91 (100)

融点: 229-230°C

【0365】実施例48: 2-(4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノベンズアミド)-4-トリフルオロメチル安息香酸

【0366】

【化89】



Hz), 6.79 (1H, d,  $J=2$ Hz), 7.03 (1H, t,  $J=7$ Hz), 7.14 (2H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.27-7.44 (7H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.76 (1H, d,  $J=9$ Hz), 8.21 (1H, d,  $J=8$ Hz), 8.95 (1H, d,  $J=1$ Hz), 9.60 (1H, s), 12.00 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1645, 1597, 1573, 1521, 1233, 749

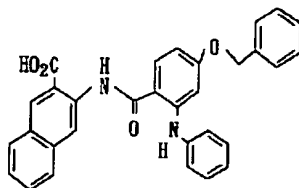
EI-MS ( $m/z$ , %): 506 ( $m+$ , 53), 488 (9), 446 (4), 329 (5), 302 (17), 301 (39), 300 (16), 272 (9), 211 (7), 91 (100)

融点: 207-208°C

【0369】実施例49: 3-(4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノベンズアミド)-2-ナフタレンカルボン酸

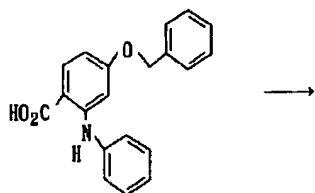
【0370】

【化90】



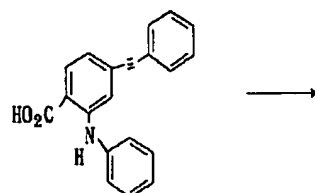
【0371】4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノ安息香酸500mg (1.56mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、氷冷下塩化チオニル186mg (1.56mmol)を加え、2時間撹拌した。この溶液を3-アミノ-2ナフトレンカルボン酸438mg (2.34mmol)及び、トリエチルアミン1.09ml (7.83mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液に滴下し、室温で三日間撹拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をエタノールから再結晶し、標記化合物438mg (収率57.0%)を得た。

【0372】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.15 (2H, s), 6.64 (1H, dd,  $J=9$ Hz, 2Hz), 6.83 (1H, d,  $J=2$ Hz), 7.03 (1H, t,  $J=7$ Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8$ Hz), 7.29-7.42 (7H, m), 7.50 (1H, t,  $J=7$ Hz), 7.63 (1H, t,  $J=$



【0375】4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノ安息香酸580mg (1.82mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、氷冷下塩化チオニルを324mg (2.72mmol)加え、氷冷で2時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(10ml)溶液を2-アミノ-5-ニトロ安息香酸365mg (2.00mmol)及び、トリエチルアミン0.76ml (5.46mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に滴下し、室温で20時間撹拌した。反応溶液に水を加え塩化メチレンで抽出した。1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー及びアセトニトリルからの再結晶で精製し、標記化合物440mg (収率50.0%)を得た。

【0376】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.04 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=9$ Hz, 2Hz), 6.82 (1H, d,  $J=2$ Hz), 7.10



【0379】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニ

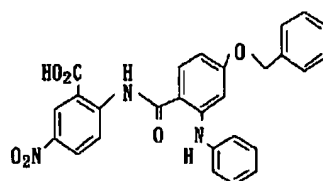
8Hz), 7.81 (1H, d,  $J=9$ Hz), 7.94 (1H, d,  $J=8$ Hz), 8.05 (1H, d,  $J=8$ Hz), 8.74 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.87 (1H, s), 12.06 (1H, s)  
IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3352, 1694, 1642, 1546, 1254, 740  
EI-MS ( $m/z$ , %): 488 ( $m^+$ , 5), 446 (9), 386 (6), 330 (5), 329 (10), 328 (5), 251 (11), 129 (9), 121 (9), 119 (10), 97 (8), 91 (72)

融点: 268°C

【0373】実施例50: 2-(4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノベンズアミド)-5-ニトロ安息香酸

【0374】

【化91】



(1H, dd,  $J=7$ Hz, 7Hz), 7.17 (2H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.30-7.41 (7H, m), 8.45 (1H, dd,  $J=9$ Hz, 2Hz), 7.72 (1H, d,  $J=9$ Hz), 9.00-9.10 (2H, s), 9.91 (1H, s), 11.99 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1694, 1658, 1550, 1228, 756, 744

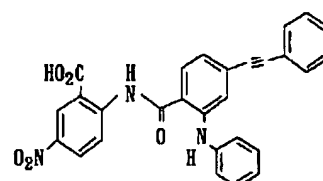
FAB-MS ( $m/z$ , %): 484 ( $M-H$ , 3), 302 (100)

融点: 202-203°C

【0377】実施例51: 5-ニトロ-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0378】

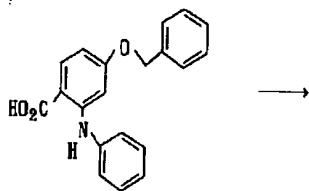
【化92】



ル安息香酸200mg (0.64mmol)の塩化メチ

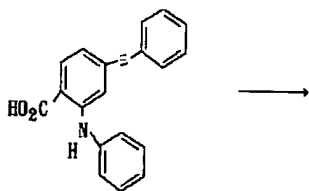
レン(10ml)溶液に、氷冷下塩化チオニルを114mg(0.96mmol)加え、氷冷で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(10ml)溶液を2-アミノ-5-ニトロ安息香酸174mg(0.96mmol)及び、トリエチルアミン0.26ml(1.91mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に滴下し、室温で20時間攪拌した。反応溶液に水を加え塩化メチレンで抽出した。1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー及びアセトニトリルからの再結晶で精製し、標記化合物を92mg(収率30.0%)を得た。

【0380】NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.07(1H, t,  $J=7$ Hz), 7.13(1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.23(2H, d,  $J=7$ H



【0383】4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノ安息香酸500mg(1.56mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、塩化チオニル0.15ml(2.00mmol)加え、室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物のトルエン(20ml)溶液に、2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸240mg(1.56mmol)及び炭酸カリウム330mg(2.39mmol)を加え、20時間加熱還流した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー及びアセトニトリルからの再結晶で精製し、標記化合物243mg(収率34.0%)を得た。

【0384】NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.13(2H, s), 6.59(1H, dd,  $J=9$ Hz, 2Hz), 6.80(1H, d,  $J=2$ Hz), 6.98



【0387】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニル安息香酸250mg(0.80mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液に、塩化チオニルを0.07ml(0.96mmol)加え、1.5時間室温で攪拌した

z), 7.34-7.59(8H, m), 7.83(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.49(1H, dd,  $J=9$ Hz, 3Hz), 8.76(1H, d,  $J=3$ Hz), 8.84(1H, d,  $J=9$ Hz), 9.27(1H, s), 12.48(1H, s)

IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2212, 1704, 1636, 1596, 1514, 1220, 762

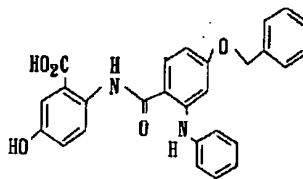
FAB-MS( $m/z$ , %): 476(M-H, 100)

融点: 248-250°C

【0381】実施例52: 2-(4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノベンズアミド)-5-ヒドロキシ安息香酸

【0382】

【化93】



-7.04(2H, m), 7.11(2H, d,  $J=8$ Hz), 7.25-7.43(8H, m), 7.72(1H, d,  $J=9$ Hz), 8.31(1H, d,  $J=9$ Hz), 9.61(1H, s), 9.83(1H, s), 11.62(1H, m)

IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3364, 1668, 1644, 1614, 1588, 1546, 1524, 1498, 1472, 1288, 1252, 1226, 1192, 762, 740

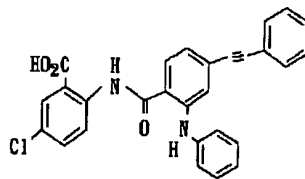
FAB-MS( $m/z$ , %): 453(M-H, 100)

融点212-214°C

【0385】実施例53: 5-クロロ-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0386】

【化94】



後、溶媒を減圧下留去した。残留物のトルエン(20ml)溶液に、2-アミノ-5-クロロ安息香酸171mg(1.0mmol)及び炭酸カリウム276mg(2.0mmol)を加え、20時間加熱還流した。反

応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルから再結晶し、標記化合物300mg(収率80.0%)を得た。

【0388】NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.06(1H, t,  $J=7$ Hz), 7.11(1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.22(2H, d,  $J=7$ Hz), 7.33-7.39(3H, m), 7.41-7.46(3H, m), 7.54-7.59(2H, m), 7.71(1H, dd,  $J=9$ Hz, 2Hz), 7.80(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.97(1H, d,  $J=2$ Hz), 8.57(1H, d,  $J=9$ H

z), 9.30(1H, s), 12.00(1H, s)  
IR( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ , KBr): 3384, 3208, 1704, 1636, 1608, 1580, 1550, 1518, 1496, 1286, 1222, 1222, 1188, 750, 692

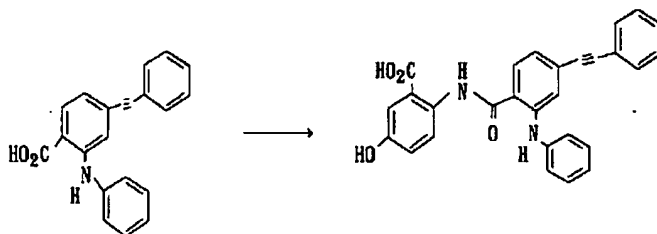
EI-MS( $m/z$ , %): 466( $m+$ , 4), 296(6), 295(10), 91(100)

融点: 256-257°C

【0389】実施例54: 5-ヒドロキシ-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸

【0390】

【化95】



【0391】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル安息香酸500mg(1.60mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に、塩化チオニルを0.15ml(2.00mmol)加え、室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物のトルエン(50ml)溶液に、2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸294mg(1.92mmol)及び炭酸カリウム266mg(1.92mmol)を加え、20時間加熱還流した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルから再結晶し、標記化合物500mg(収率70.0%)を得た。

【0392】NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.03-7.13(3H, m), 7.23(2H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.34-7.45(7H, m),

7.54-7.59(2H, m), 7.79(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.29(1H, d,  $J=9$ Hz), 9.41(1H, s), 9.68(1H, s), 11.58(1H, s), 13.58(1H, m)

IR( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ , KBr): 3344, 3048, 1680, 1648, 1588, 1534, 1498, 1416, 1290, 1254, 1220, 754

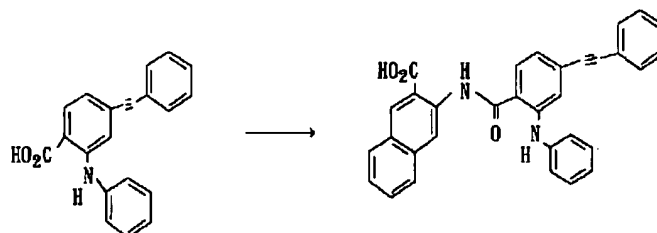
FAB-MS( $m/z$ , %): 447( $M-H$ , 100)

融点: 233-234°C

【0393】実施例55: 3-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)-2-ナフタレンカルボン酸

【0394】

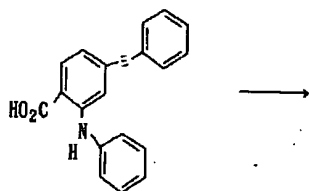
【化96】



【0395】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル安息香酸500mg(1.60mmol)の塩化メチレン(25ml)溶液に、塩化チオニルを0.4ml(1.92mmol)加え、室温で1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物のトルエン(50ml)溶液に、3-アミノ-2-ナフタレンカルボン酸450mg(1.92mmol)及び炭酸カリウム265

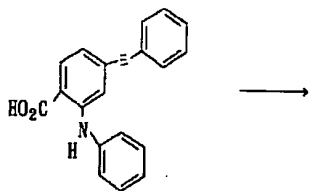
mg(1.92mmol)を加え、20時間加熱還流した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー及びメタノール洗浄により精製し、標記化合物を286mg(収率37.0%)を得た。

【0396】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.07 (1H, t,  $J=7$ Hz), 7.14 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.35-7.46 (6H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.87 (1H, d,  $J=8$ Hz), 7.94 (1H, d,  $J=8$ Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8$ Hz), 8.75 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.47 (1H, s), 12.11 (1H, s), 13.6-14.4 (1H, m)  
IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3360, 3132, 3



【0399】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル安息香酸500mg (1.60mmol)の塩化メチレン(25ml)溶液に、塩化チオニルを0.14ml (1.92mmol)加え、室温で1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物のトルエン(50ml)溶液に、2-アミノ-5-メトキシ安息香酸379mg (2.27mmol)及び炭酸カリウム265mg (1.92mmol)を加え、20時間加熱還流した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルから再結晶し、標記化合物436mg (収率59.0%)を得た。

【0400】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.06 (1H, t,  $J=7$ Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.21-7.28 (3H, m), 7.33-7.39 (3H, m), 7.41-



【0403】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル安息香酸300mg (0.96mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に、塩化チオニルを0.08ml (1.1mmol)加え、室温で1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物のトルエン(50ml)溶液に、2-アミノ-5-メチル安息香酸174mg (1.15mmol)及び炭酸カリウム159mg (1.15mmol)を加え、20時間加熱還流した。

056, 1698, 1638, 1548, 1276, 1262, 1194, 754, 692

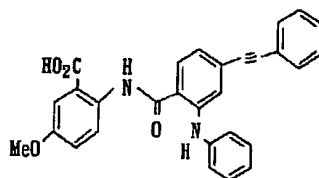
EI-MS ( $m/z$ , %): 482 ( $m^+$ , 17), 464 (6), 446 (15), 295 (32), 278 (13), 91 (100)

融点: 264°C (dec.)

【0397】実施例56: 5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸

【0398】

【化97】



7.46 (3H, m), 7.50 (1H, d,  $J=3$ Hz), 7.54-7.59 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J=8$ Hz), 8.40 (1H, d,  $J=9$ Hz), 9.39 (1H, s), 11.66 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3348, 1700, 1684, 1636, 1610, 1598, 1536, 1496, 1416, 1324, 1286, 1222, 1176, 1042, 830, 750

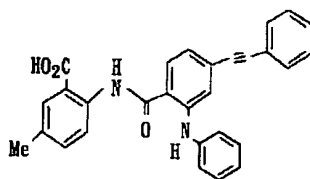
EI-MS ( $m/z$ , %): 462 ( $m^+$ , 84), 444 (26), 426 (7), 296 (90), 295 (100), 267 (14), 167 (34)

融点: 234-235°C

【0401】実施例57: 5-メチル-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸

【0402】

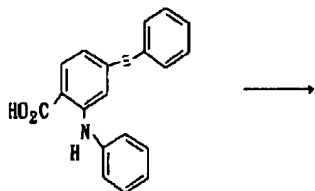
【化98】



反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルから再結晶し、標記化合物375mg (収率88.0%)を得た。

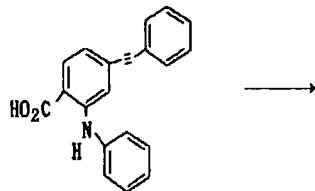
【0404】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.33 (3H, s), 7.06 (1H, t,  $J=7$ Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.2

4 (2H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7.33–7.45 (6H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7.54–7.60 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.39 (1H, s), 11.95 (1H, s), 13.5–13.9 (1H, m)  
 IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3228, 2212, 1698, 1640, 1596, 1582, 1536, 1



【0407】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル安息香酸300mg (0.96mmol) の塩化メチレン(20ml) 溶液に、塩化チオニルを0.08ml (1.1mmol) 加え、室温で1.5時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(50ml) 溶液に、2-アミノニコチン酸145mg (1.05mmol) 及びトリエチルアミン1mlを加え、室温で20時間撹拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルから再結晶し、標記化合物124mg (収率30.0%) 得た。

【0408】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.04–7.10 (2H, m), 7.21–7.25 (2H, m), 7.32–7.46 (7H, m), 7.55–7.60 (2H, m), 7.88 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )



【0411】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル安息香酸250mg (0.8mmol) の塩化メチレン(15ml) 溶液に、塩化チオニルを0.08ml (1.0mmol) 加え、室温で1.5時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(50ml) 溶液に、3-アミノ-2-チオフェンカルボン酸メチル151mg (0.96mmol) 及び炭酸カリウム133mg (0.96mmol) を加え、室温で20時間撹拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽

496, 1416, 1322, 1290, 1256, 1224, 1176, 1060, 750

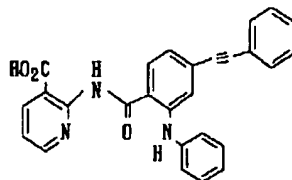
EI-MS ( $m/z$ , %): 446 ( $m+$ , 7), 428 (2), 295 (10), 267 (2)

融点: 248–250°C

【0405】実施例58: 2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)ニコチン酸

【0406】

【化99】



$z$ ), 8.26 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, dd,  $J=5$ ,  $2\text{Hz}$ ), 9.20–9.40 (1H, m), 11.40–11.60 (1H, m)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3444, 3256, 3100–2900, 2212, 1756, 1664, 1640, 1594, 1554, 1518, 1496, 1444, 1412, 1316, 1272, 1258, 1244, 1210, 770, 752

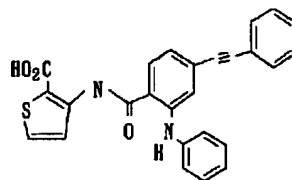
FAB-MS ( $m/z$ , %): 434 ( $M+H$ , 17), 296 (100)

融点: 236–237°C

【0409】実施例59: 3-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)チオフェンカルボン酸

【0410】

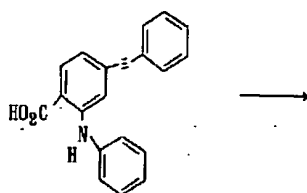
【化100】



和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。得られたエステル体をエタノール(25ml)に溶解し、1M-水酸化ナトリウム水溶液1.4mlを加え、4時間加熱還流した後、エタノールを減圧下留去した。残留物を塩酸で酸性にした後、沈殿物を濾過し、アセトニトリルから再結晶して標記化合物236mg (収率78.0%) 得た。

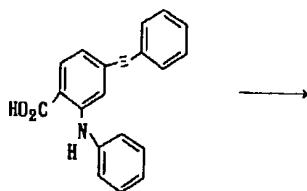
【0412】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.05 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J$

=8Hz, 1Hz), 7.20 (2H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.32-7.46 (6H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8Hz), 7.90 (1H, d, J=5Hz), 8.08 (1H, d, J=5Hz), 9.20 (1H, s), 11.36 (1H, s), 13.5-13.7 (1H, m)  
 IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3392, 3260, 3044, 2636, 2212, 1640, 1608, 1554, 1498, 1446, 1408, 1368, 1258, 1242, 1214, 756  
 EI-MS (m/z, %): 420 (m+, 41), 2



【0415】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル安息香酸500mg (1.60mmol) の塩化メチレン (20ml) 溶液に、塩化チオニルを0.15ml (2.00mmol) 加え、室温で1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン (50ml) 溶液に、2-アミノ-5-ブロモ安息香酸415mg (1.92mmol) 及び炭酸カリウム266mg (1.92mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルから再結晶し、標記化合物455mg (収率55.6%) 得た。

【0416】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.06 (1H, t, J=7Hz), 7.10 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.23 (2H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.33-7.48 (6H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.80 (1H,



【0419】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル安息香酸500mg (1.6mmol) の塩化メチレン (20ml) 溶液に、塩化チオニルを0.15ml (2mmol) 加え、室温で1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン (50ml) 溶液に、1,1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

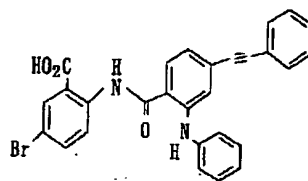
96 (100), 278 (75), 256 (38), 205 (55), 178 (46), 147 (46), 133 (54), 129 (62), 121 (58), 119 (48), 115 (50), 108 (70), 105 (69)

融点: 218-220°C

【0413】実施例60: 5-プロモ-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド) 安息香酸

【0414】

【化101】



d, J=8Hz), 7.84 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz) 8.09 (1H, d, J=2Hz), 8.52 (1H, d, J=9Hz), 9.30 (1H, s), 11.96 (1H, s)

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3220, 2220, 1700, 1688, 1636, 1606, 1596, 1576, 1516, 1496, 1418, 1370, 1322, 1284, 1250, 1220, 1180, 824, 790, 764, 750

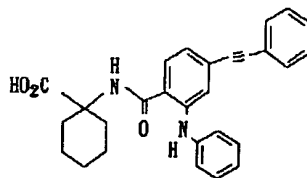
EI-MS (m/z, %): 512 (m+, 10), 494 (4), 295 (30), 267 (7), 239 (1), 190 (1), 163 (1), 91 (2)

融点261-263°C

【0417】実施例61: 1-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド) シクロヘキサンカルボン酸

【0418】

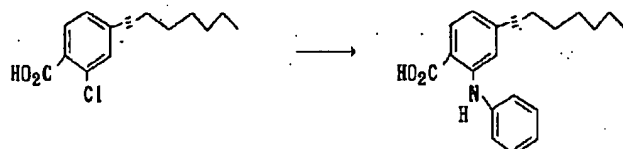
【化102】



ベンジル448mg (1.92mmol) 及び炭酸カリウム266mg (1.92mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルで洗浄

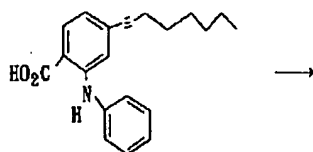
した。得られた結晶をエタノール(10ml)に溶解し、1M-水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え、5時間加熱還流した後、エタノールを減圧下留去した。残留物を塩酸で酸性にした後、沈殿物を濾過し、エーテルから再結晶し、標記化合物434mg(収率62.0%)を得た。

【0420】NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.22-1.35(1H, m), 1.43-1.62(5H, m), 1.68-1.82(2H, m), 2.03-2.18(2H, m), 7.01-7.07(2H, m), 7.18(2H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 7.31-7.45(6H, m), 7.54-7.59(2H, m), 7.73(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , H z), 8.52(1H, s), 9.27(1H, s), 12.27(1H, s)



【0423】2-クロロ-4-(オクタン-1-イル)安息香酸1.95g(7.36mmol)のアニリン(20ml)溶液に、炭酸カリウム1.22g(8.83mmol)及び5wt. %の活性化銅を加え、3時間加熱還流し、アニリンを減圧下留去した。残留物を1M-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を塩化メチレンで洗浄し、メタノールから再結晶し、標記化合物2.12g(収率90.0%)を得た。

【0424】NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.23-1.43(6H, m), 1.57(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ) 2.37(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.75(1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 7.15(1H, ddd,  $J=7\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7.21(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.24-7.29(2H, m), 7.35-7.42(2H, m), 7.93(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.28(1H, s)



【0427】参考例39で製造した4-(オクタン-1-イル)-2-フェニルアミノ安息香酸520mg(1.62mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に、塩化チオニルを0.12ml(1.62mmol)加え、室温で3時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(50ml)溶液に、2-アミノ安息香酸267mg(1.94mmol)及び炭酸カリウム268mg(1.94mmol)及びトリエチルアミン0.27ml(1.94mmol)を加え、室温で20時間撹拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノールからの再結晶で精製し、標記化合物450mg(収率63%)を得た。

IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3432, 3396, 3236, 3040, 2932, 2860, 2624, 2208, 1718, 1634, 1590, 1558, 1516, 1496, 1418, 1270, 1172, 868, 782, 758

EI-MS( $m/z$ , %): 438( $m^+$ , 49), 420(8), 394(3), 349(14), 295(100), 267(14), 239(3), 163(3), 98(6), 81(3)

融点194-195°C

【0421】参考例39: 4-(オクタン-1-イル)-2-フェニルアミノ安息香酸

【0422】

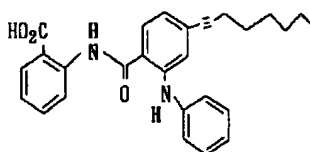
【化103】

m), 1.57(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ) 2.37(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.75(1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 7.15(1H, ddd,  $J=7\text{Hz}$ , 7Hz, 1Hz), 7.21(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.24-7.29(2H, m), 7.35-7.42(2H, m), 7.93(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.28(1H, s)

【0425】実施例62: 2-[4-(オクタン-1-イル)-2-フェニルアミノフェニルアミノベンズアミド]安息香酸

【0426】

【化104】

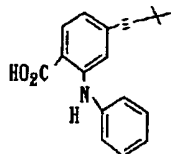


【0428】NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.20-1.44(10H, m), 1.50-1.60(2H, m) 2.38(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.87(1H, dd,  $J=7$ , 1Hz), 7.07(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.14-7.20(1H, m), 7.23-7.30(2H, m), 7.32-7.39(3H, m), 7.64-7.70(2H, m), 8.15-8.21(1H, m), 8.83(1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz), 9.61(1H, s), 11.69(1H, s) IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3300, 3044, 2228, 1682, 1652, 1606, 1580, 1562, 1542, 1516, 1498, 1470, 1452, 1420, 1320, 1294, 1258, 1224, 1160, 1068, 1028, 870, 75

2

EI-MS ( $m/z$ , %): 440 ( $m^+$ , 100), 422 (24), 303 (59), 260 (20), 246 (20), 233 (31), 204 (23)

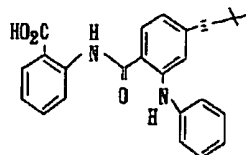
融点: 165-167°C



【0429】実施例63: 2-[4-(3,3-ジメチルブチニル)-2-フェニルアミノベンズアミド]安息香酸

【0430】

【化105】



【0431】4-(3,3-ジメチルブチニル)-2-フェニルアミノ安息香酸587mg (2.00mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に、塩化チオニルを0.2ml (2.67mmol)加え、室温で1.5時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(50ml)溶液に、2-アミノ安息香酸302mg (2.20mmol)、炭酸カリウム304mg (2.20mmol)及びトリエチルアミン0.30ml (2.20mmol)を加え、室温で18時間撹拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルからの再結晶で精製し、標記化合物654mg (収率79.0%)を得た。

【0432】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30 (9H, s), 6.87 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.23-7.29 (2H,

m), 7.32-7.39 (3H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 8.19 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 8.82 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 9.60 (1H, s), 11.67 (1H, s)

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3288, 2972, 2224, 1656, 1608, 1582, 1560, 1532, 1498, 1420, 1294, 1256, 1224, 1162, 900, 764, 752

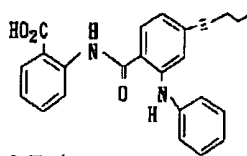
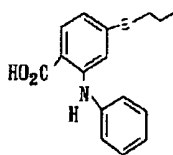
EI-MS ( $m/z$ , %): 412 ( $m^+$ , 44), 394 (6), 295 (2), 275 (76), 260 (38), 246 (5)

融点: 225-227°C

【0433】実施例64: 2-[2-フェニルアミノ-4-(ペンタン-1-イル)ベンズアミド]安息香酸

【0434】

【化106】



【0435】2-フェニルアミノ-4-(ペンタン-1-イル)安息香酸510mg (1.83mmol)の塩化メチレン(25ml)溶液に、塩化チオニルを0.14ml (1.83mmol)加え、室温で1時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(50ml)溶液に、2-アミノ安息香酸302mg (2.20mmol)、炭酸カリウム304mg (2.20mmol)及びトリエチルアミン0.30ml (2.20mmol)を加え、室温で20時間撹拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルからの再結晶で精製し、標記化合物530mg (収率73.0%)を得た。

【0436】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 2.37 (2H, t,  $J=7.1$ Hz), 6.88 (1H, dd,  $J=1.5$ Hz, 8.3Hz), 7.

07 (1H, ddd,  $J=7$ Hz, 7Hz, 1Hz), 7.14-7.21 (1H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.32-7.40 (3H, m), 7.63-7.71 (2H, m), 8.19 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 8.83 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 9.60 (1H, s), 11.67 (1H, s)

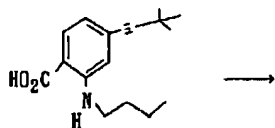
IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3256, 3020, 2872, 2224, 1656, 1606, 1582, 1562, 1534, 1498, 1470, 1452, 1420, 1318, 1258, 1222, 1162, 892, 758,

EI-MS ( $m/z$ , %): 398 ( $m^+$ , 45%), 380 (6), 261 (54), 233 (17), 204 (11), 190 (2), 146 (2), 119 (3)

融点: 199-200°C

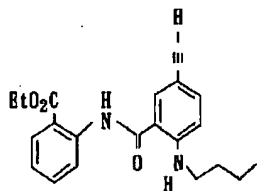
【0437】実施例65: 2-[2-ブチルアミノ-4-

-(3,3-ジメチルブチニル)ベンズアミド]安息香酸



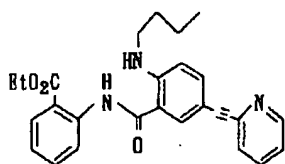
【0439】2-ブチルアミノ-4-(3,3-ジメチルブチニル)安息香酸547mg (2.00mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液に、塩化チオニルを0.2ml (2.67mmol)加え、室温で1.5時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(50ml)溶液に、2-アミノ安息香酸302mg (2.20mmol)、炭酸カリウム304mg (2.20mmol)及びトリエチルアミン0.30ml (2.20mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。有機層を1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルからの再結晶で精製し、標記化合物659mg (収率84.0%)を得た。

【0440】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, t, J=7Hz), 1.34 (9H, s), 1.42-1.53 (2H, m), 1.65-1.73 (2



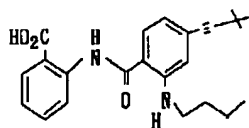
【0443】2-(2-ブチルアミノ-5-エチニルベンズアミド)安息香酸エチル526mg (1.44mmol)のジエチルアミン(10ml)溶液に2-ヨードピリジン0.30ml (2.89mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム16mg (0.01mmol)及びヨウ化銅10mg (0.03mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和硫酸水素カリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノールからの再結晶で精製し、標記化合物375mg (収率77.5%)を得た。

【0444】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, t, J=7Hz), 1.42 (3H, t, J=7Hz), 1.40-1.50 (2H, m), 1.64-



【0438】

【化107】



H, m), 3.16-3.20 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 6.74 (1H, d, J=2Hz), 7.14 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.59 (1H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 8.17 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.78 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz) IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3332, 3072, 2964, 2228, 1650, 1608, 1536, 1220, 766, 754

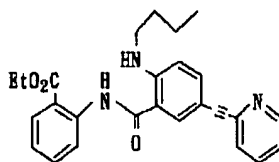
FAB-MS (m/z, %): 391 (M-H)

融点: 225-227°C

【0441】参考例40: 2-[2-ブチルアミノ-5-(2-ピリジルエチニル)ベンズアミド]安息香酸エチル

【0442】

【化108】

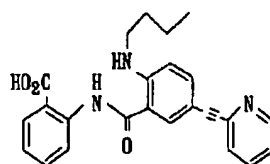


1.71 (2H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 4.43 (2H, q, J=7Hz), 7.12 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 7.19 (1H, ddd, J=8Hz, 5, 1Hz), 7.50 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 2Hz), 7.97 (1H, d, J=2Hz), 8.06 (1H, t, J=5Hz), 8.10 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8.58-8.61 (1H, m), 8.66 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 11.77 (1H, s)

【0445】実施例66: 2-[2-ブチルアミノ-5-(2-ピリジルエチニル)ベンズアミド]安息香酸

【0446】

【化109】



【0447】参考例40で製造した2-[2-ブチルアミノ-5-(2-ピリジリエチニル)ベンズアミド]安息香酸エチル375mg(0.85mmol)のエタノール(20ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え、2時間加熱還流した後、室温まで冷却した。反応溶液を飽和硫酸水素カリウムで中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノールからの再結晶で精製し、標記化合物194mg(収率55.0%)を得た。

【0448】NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.94(3H, t,  $J=7$ Hz), 1.36-1.46(2H, m), 1.57-1.65(2H, m), 3.21-3.26(2H, m), 6.86(1H, d,  $J=9$ Hz), 7.19-7.24(1H, m), 7.37(1H, ddd,  $J=8$ Hz, 5, 1Hz), 7.56-7.60(2H, m), 7.65(1H, ddd,  $J$

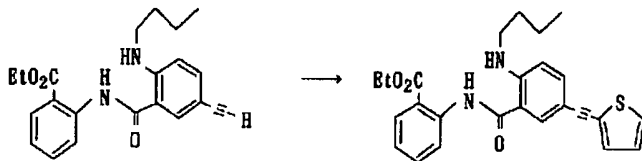
=8Hz, 7Hz, 2Hz), 7.83(1H, dd,  $J=8$ Hz, 8Hz, 2Hz), 7.96(1H, d,  $J=2$ Hz), 8.04(1H, dd,  $J=8$ Hz, 2Hz), 8.18(1H, t,  $J=5$ Hz), 8.54(1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 8.57-8.60(1H, m), 12.03(1H, s)  
IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2204, 1652, 1590, 1528, 1220, 770, 756  
FAB-MS( $m/z$ , %): 412(M-H, 100)

融点: 179-180°C

【0449】参考例41: 2-[2-ブチルアミノ-5-(2-チオフェニルエチニル)ベンズアミド]安息香酸エチル

【0450】

【化110】



【0451】参考例30で製造した2-(2-ブチルアミノ-5-エチニルベンズアミド)安息香酸エチル500mg(1.37mmol)のジエチルアミン(10ml)溶液に2-ヨードチオフェン0.30ml(2.89mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム16mg(0.01mmol)及びヨウ化銅10mg(0.03mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和硫酸水素カリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノールからの再結晶で精製し、標記化合物233mg(収率38.0%)を得た。

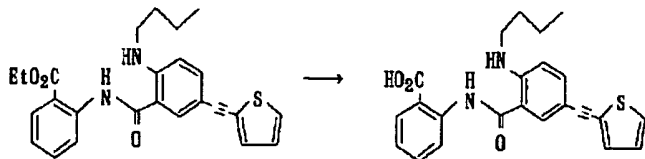
【0452】NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97(3H, t,  $J=7$ Hz), 1.43(3H, t,  $J=7$ Hz), 1.41-1.52(2H, m), 1.64-

1.73(2H, m), 3.18-3.22(2H, m), 4.43(2H, q,  $J=7$ Hz), 6.69(1H, d,  $J=9$ Hz), 7.00(1H, dd,  $J=5, 4$ Hz), 7.12(1H, ddd,  $J=8$ Hz, 7Hz, 1Hz), 7.23-7.26(2H, m), 7.47(1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.58(1H, ddd,  $J=8$ Hz, 7Hz, 1Hz), 7.89(1H,  $J=2$ Hz), 8.03(1H, t,  $J=5$ Hz), 8.10(1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 8.67(1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz)

【0453】実施例67: 2-[2-ブチルアミノ-5-(2-チオフェニルエチニル)ベンズアミド]安息香酸

【0454】

【化111】

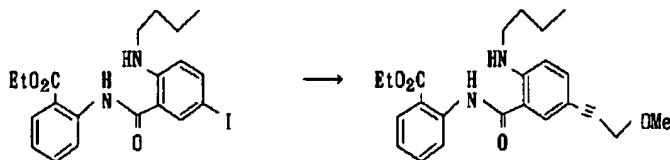


【0455】参考例41で製造した2-[2-ブチルアミノ-5-(2-チオフェニルエチニル)ベンズアミド]安息香酸エチル230mg(0.52mmol)のエタノール(20ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え、3時間加熱還流した後、室温まで冷却した。反応溶液を飽和硫酸水素カリウムで中和後、

酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノールからの再結晶で精製し、標記化合物185mg(収率85.0%)を得た。

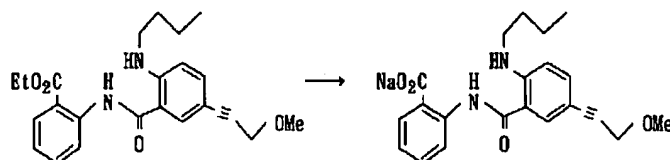
【0456】NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.94(3H, t,  $J=7$ Hz), 1.36-1.46(2

H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 3.19-3.25 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=9 Hz), 7.11 (1H, dd, J=5 Hz, 4 Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=4 Hz, 1 Hz), 7.52 (1H, dd, J=9 Hz, 2 Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=2 Hz), 8.03 (1H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.11 (1H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.51 (1H, d, J=8 Hz, 1 Hz), 11.97 (1H, s)



【0459】参考例3.0で製造した2-(2-ブチルアミノ-5-ヨードベンズアミド)安息香酸エチル700 mg (1.50 mmol) のジエチルアミン (20 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml) の混合溶液に3-メトキシ-1-プロピノール 0.25 ml (3.00 mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム53 mg (0.08 mmol) 及びヨウ化銅14 mg (0.08 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和硫酸水素カリウム溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノールから再結晶で精製し、標記化合物375 mg (収率61.2%) を得た。

【0460】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, t, J=7 Hz), 1.40-1.51 (5H,



【0463】参考例4.2で製造した2-[2-ブチルアミノ-5-(3-メトキシプロパン-1-イル)ベンズアミド]安息香酸エチル370 mg (0.91 mmol) のエタノール (20 ml) 及びテトラヒドロフラン (20 ml) の混合溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液2 ml を加え、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノール-エーテル-ヘキサンからの再結晶で精製し、標記化合物300 mg (収率85.9%) を得た。

【0464】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.93 (3H, t, J=7 Hz), 1.36-1.46 (2H, m), 1.55-1.64 (2H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 4.31 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=9 Hz), 6.96-7.01

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3320, 2964, 208, 1652, 1602, 1530, 1254, 756

FAB-MS (m/z, %): 417 (M-H, 16), 189 (100) 融点 79-180°C

【0457】参考例4.2: 2-[2-ブチルアミノ-5-(3-メトキシプロパン-1-イル)ベンズアミド]安息香酸エチル

【0458】

【化112】

m), 1.62-1.71 (2H, m), 3.16-3.22 (2H, m), 3.47 (3H, s), 4.20 (2H, q, J=7 Hz), 4.34 (2H, s), 7.11 (1H, ddd, J=8, 7, 1 Hz), 7.41 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8, 7, 1 Hz), 7.84 (1H, d, J=2 Hz), 8.00 (1H, t, J=5 Hz), 8.09 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.68 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 11.75 (1H, s)

【0461】実施例6.8: 2-[2-ブチルアミノ-5-(3-メトキシプロパン-1-イル)ベンズアミド]安息香酸ナトリウム塩

【0462】

【化113】

(1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=9 Hz, 2 Hz), 7.90 (1H, d, J=2 Hz), 8.03 (1H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.37 (1H, t, J=5 Hz), 8.54 (1H, d, J=8 Hz)

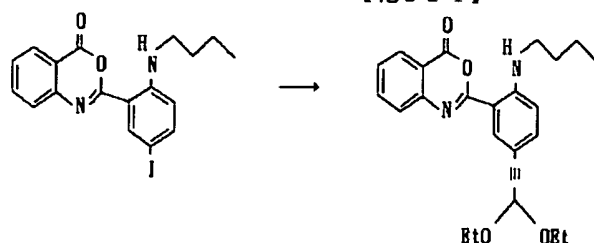
IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3300, 2956, 2928, 2212, 1652, 1590, 1522, 1296, 760

FAB-MS (m/z, %): 424 (m+Na, 100)

融点179-180°C

【0465】参考例4.3: 2-[2-ブチルアミノ-5-(3,3-ジエトキシプロパン-1-イル)フェニル]-4-オキソ-4H-3,1-ベンゾキサジン

【0466】



【化114】

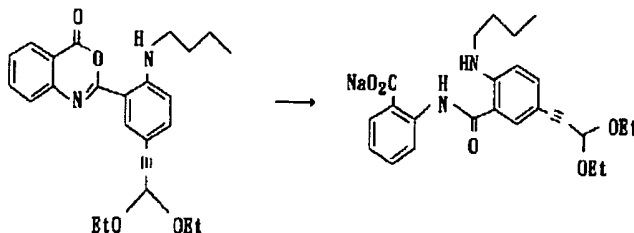
【0467】2-(2-ブチルアミノ-5-ヨードフェニル)-4-オキソ-4H-3,1-ベンゾキサジン1.40g(3.33mmol)のトリエチルアミン(30ml)及びテトラヒドロフラン(15ml)溶液にプロパギルアルデヒドジエチルアセタール0.96ml(1.72mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパジウム30mg(0.03mmol)及びヨウ化銅20mg(0.06mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で1時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和硫酸水素カリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルからの再結晶で精製し、標記化合物625mg(収率41.4%)を得た。

H, t, J=7Hz), 1.29(6H, t, J=7Hz), 1.53-1.63(2H, m), 1.75-1.84(2H, m), 3.29-3.34(2H, m), 3.63-3.72(2H, m), 3.80-3.89(2H, m), 5.50(1H, s), 6.68(1H, d, J=9Hz), 7.43-7.52(3H, m), 7.80(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1Hz), 8.22(1H, ddd, J=8Hz, 1Hz), 8.32(1H, d, J=2Hz), 9.25(1H, t, J=5Hz)

【0469】実施例69:2-[2-ブチルアミノ-5-(3,3-ジエトキシプロパン-1-イル)フェニル]ベンズアミド

【0470】

【化115】



【0471】参考例43で製造した2-[2-ブチルアミノ-5-(3,3-ジエトキシプロパン-1-イル)フェニル]-4-オキソ-4H-3,1-ベンゾキサジン600mg(1.43mmol)のエタノール(20ml)及びテトラヒドロフラン(20ml)の混合溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノール-エーテル-ヘキサンからの再結晶で精製し、標記化合物580mg(収率88.0%)を得た。

【0472】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.18(6H, t, J=7Hz), 1.38-1.46(2H, m), 1.55-1.64(2H, m), 3.16-3.21(2H, m), 3.53-3.61(2H, m), 3.65-3.73(2H, m), 5.50(1H, s), 6.75(1H, d, J=9Hz), 6.98-7.03(1

H, m), 7.31-7.36(1H, m), 7.40(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.89(1H, d, J=2Hz), 8.06-8.09(1H, m), 8.39(1H, t, J=5Hz), 8.55(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)

IR(ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 2960, 2932, 2220, 1660, 1594, 1520, 1288, 754

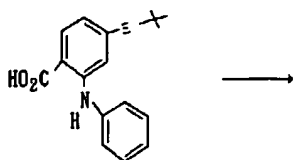
FAB-MS(m/z, %): 437(M-H, 34), 379(100)

融点: 179-180°C

【0473】実施例70:4-(3,3-ジメチルブチニル)-2-フェニルアミノ-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド

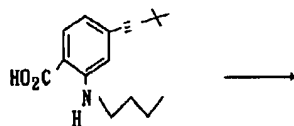
【0474】

【化116】



【0475】4-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルアミノ安息香酸1.0g (3.40mmol) 及び塩化チオニル0.4mlの塩化メチレン(30ml)溶液を室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(30ml)溶液を2-アミノベンゼンスルホンアミド0.65g (3.75mmol)のピリジン(50ml)溶液に氷冷下滴下し、18時間室温で攪拌した後、塩化メチレンを減圧下留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M-塩酸、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物0.8g (収率52.0%)を得た。

【0476】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (9H, s), 4.87 (2H, br-s), 6.85 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.09 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.21-7.29 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m),



【0479】2-ブチルアミノ-4-(3,3-ジメチルブチル)安息香酸1.0g (3.66mmol) 及び塩化チオニル0.4mlの塩化メチレン(30ml)溶液を室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(30ml)溶液を2-アミノベンゼンスルホンアミド0.7g (4.03mmol)のピリジン(50ml)溶液に氷冷下滴下し、18時間室温で攪拌した後、塩化メチレンを減圧下留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M-塩酸、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物0.9g (収率54.0%)を得た。

【0480】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.97 (3H, t, J=7Hz), 1.34 (9H, s), 1.41-1.51 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 3.18 (2H, t, J=7Hz), 4.83 (2H, br-s), 6.45 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.74 (1H, d, J=2H



7.57 (1H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.99 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8.41 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 9.53 (1H, s), 10.03 (1H, s)

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3364, 2972, 2928, 2224, 1642, 1586, 1556, 1516, 1500, 1472, 1442, 1420, 1334, 1290, 1272, 1222, 1154, 764

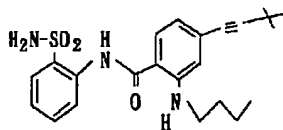
FAB-MS (m/z, %): 446 (M-H, 100)

融点: 101-102°C

【0477】実施例71: 2-ブチルアミノ-4-(3,3-ジメチルブチル)-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド

【0478】

【化117】



z), 7.23 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 2Hz), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 2Hz), 7.86 (1H, br-s), 7.95 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8.34 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 9.70 (1H, s)

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3368, 3232, 3084, 2968, 2932, 2868, 2224, 1644, 1600, 1584, 1564, 1530, 1472, 1440, 1342, 1292, 1226, 1168, 1156, 896, 764

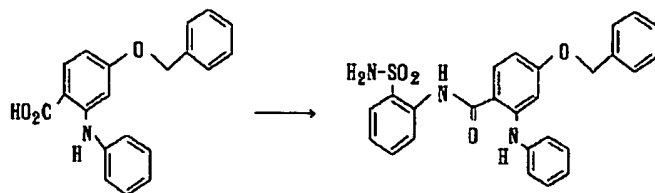
FAB-MS (m/z, %): 426 (M-H, 100)

融点: 130-131°C

【0481】実施例72: 4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノ-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド

【0482】

【化118】



【0483】4-ベンジルオキシ-2-フェニルアミノ安息香酸500mg (1.56mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液に、氷冷下塩化チオニルを186mg (1.56mmol)加え、室温で2時間撹拌した。この溶液を2-アミノベンゼンスルホンアミド174mg (0.96mmol)及び、トリエチルアミン1ml (7.8mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液に滴下し、室温で4時間撹拌した。反応溶液に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1M-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー及び、エタノールからの再結晶で精製し、標記化合物210mg (収率28.0%)を得た。

【0484】NMR ( $\delta$ , DMSO-D<sub>6</sub>) : 4.82 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 6.85 (1H,

d, J=2Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.15 (2H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.22-7.41 (8H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 7.98 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.38 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 9.74 (1H, s), 9.87 (1H, s)  
IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr) : 1646, 1580, 1522, 1286, 756

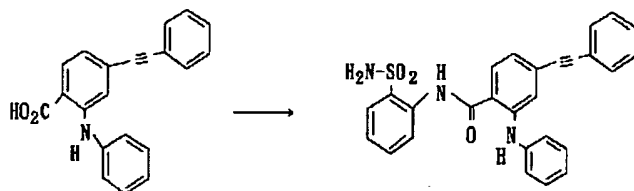
EI-MS ( $m/z$ , %) : 473 (31), 446 (10), 302 (18), 301 (30), 300 (11), 91 (100)

融点: 171-172°C

【0485】実施例73: 4-フェニルエチニル-2-フェニルアミノ-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド

【0486】

【化119】



【0487】2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニル安息香酸1g (3.40mmol)及び塩化チオニル0.4mlの塩化メチレン(30ml)溶液を室温で2時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物の塩化メチレン(30ml)溶液を2-アミノベンゼンスルホンアミド0.65g (3.75mmol)のピリジン(50ml)溶液に氷冷下滴下し、18時間室温で撹拌した後、塩化メチレンを減圧下留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M-塩酸、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物0.8g (収率52.0%)を得た。

【0488】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29 (9H, s), 4.87 (2H, br-s), 6.85 (1H, ddd, J=8Hz, 2Hz, 1Hz), 7.09 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.21-7.29 (3H, m), 7.52-7.59 (2

H, m), 7.57 (1H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.99 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8.41 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 9.53 (1H, s), 10.03 (1H, s)

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr) : 3380, 3320, 3244, 3056, 2212, 1644, 1594, 1582, 1558, 1530, 1500, 1468, 1442, 1424, 1334, 1294, 1226, 1154, 756

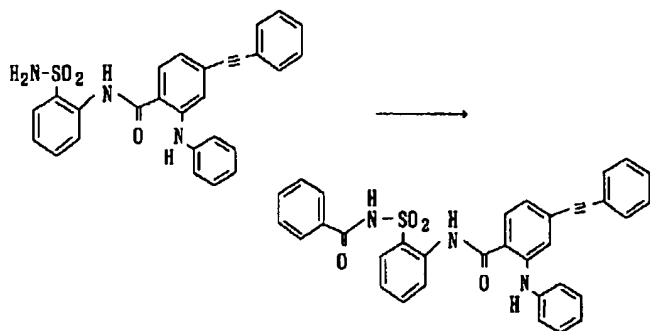
EI-MS ( $m/z$ , %) : 467 ( $m^+$ , 59), 295 (100), 267 (16)

融点: 195-196°C

【0489】実施例74: N-[2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニル)ベンズアミド]ベンゼンスルホンル

【0490】

【化120】



【0491】実施例73で製造した4-フェニルエチル-2-フェニルアミノ-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド200mg (0.43mmol) 及び炭酸カリウム118mg (0.86mmol) をジオキサン(10ml) 及び水10mlの混合溶液に、塩化ベンゾイル90mg (0.64mmol) を滴下し、室温で16時間攪拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノールで洗浄し、標記化合物168mg (収率69.0%) を得た。

【0492】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.00 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.27-7.77 (16H, m),

7.92 (1H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.62 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.70 (1H, s), 9.60 (1H, s), 10.49 (1H, s)

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3384, 3326, 1704, 1660, 1596, 1582, 1562, 1520, 1286, 752

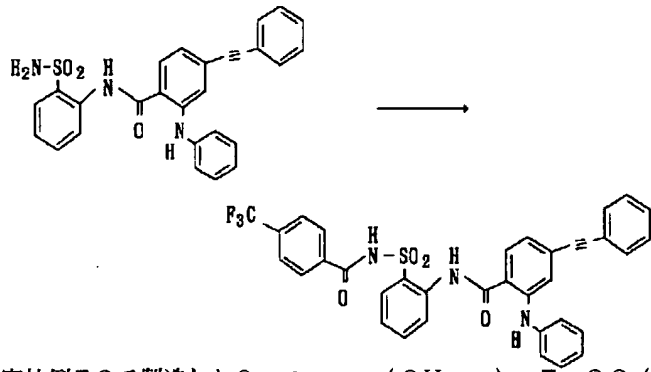
FAB-MS (m/z, %): 570 (M-H, 100)

融点241-243℃

【0493】実施例75: N-[2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル)ベンズアミド]ベンゼンホルニル-4-トリフルオロメチルベンズアミド

【0494】

【化121】



【0495】窒素気流下、実施例73で製造した2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド200mg (0.43mmol) 及び、炭酸カリウム118mg (0.856mmol) のジオキサン(10ml) 及び水(10ml) の混合溶液に、4-トリフルオロメチル塩化ベンゾイルを179mg (0.856mmol) を加え室温で16時間攪拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノールで洗浄し、目的物を168mg (収率61.0%) 得た。

【0496】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.04-7.10 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.32-7.46 (7H, m), 7.55-7.60

(2H, m), 7.88 (1H, d, J=8Hz), 8.26 (1H, dd, J=7Hz, 2Hz), 8.59 (1H, dd, J=5Hz, 2Hz), 9.2-9.4 (1H, m), 11.4-11.6 (1H, m)

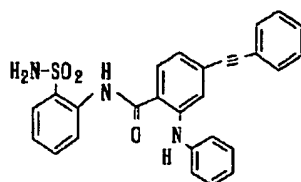
IR (ν, cm<sup>-1</sup>, KBr): 3320, 3244, 2216, 1706, 1662, 1642, 1594, 1580, 1558, 1528, 1498, 1472, 1442, 1422, 1326, 1288, 1256, 1226, 1156, 1130, 1070, 756

EI-MS (m/z, %): 639 (m+, 16), 467 (20), 446 (10), 422 (17), 295 (88), 278 (42)

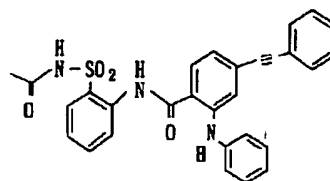
融点: 178-180℃

【0497】実施例76: N-[2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル)ベンズアミド]ベンゼンホルニルアセトアミド

【0498】



【化122】



【0499】窒素気流下、実施例73で製造した2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド400mg (0.86mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン315mg (2.57mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に無水酢酸0.12ml (1.28mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応溶液を1M-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物358mg (収率82.2%)を得た。

【0500】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.08 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.26-7.40 (8H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 7.82 (1

H, d, J=8Hz), 8.01 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.06-8.16 (1H, m), 8.58 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 9.57 (1H, s), 10.30 (1H, s)

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3450-2950, 2864, 2212, 1714, 1660, 1582, 1556, 1530, 1498, 1472, 1442, 1420, 1342, 1318, 1286, 1256, 1224, 1156, 1128, 854, 756

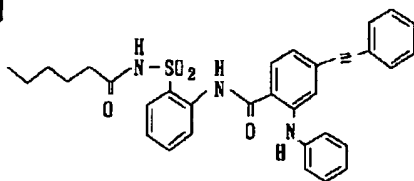
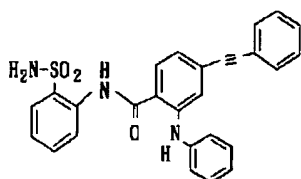
EI-MS (m/z, %): 509 (m+, 22), 295 (49), 267 (7), 91 (2), 61 (3)

融点: 108°C

【0501】実施例77: N-[2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル)ベンズアミド]ベンゼンホルニルヘキサナムド

【0502】

【化123】



【0503】実施例73で製造した4-フェニルエチル-2-フェニルアミノ-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド500mg (1.04mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に4-ジメチルアミノピリジン260mg (2.14mmol)、及びヘキサノイルクロリド0.16ml (1.17mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物200mg (収率33.3%)を得た。

【0504】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.84 (3

H, t, J=7Hz), 1.16-1.32 (4H, m), 1.50-1.62 (2H, m), 2.23 (2H, t, J=7Hz), 6.99 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.24-7.30 (3H, m), 7.32-7.40 (5H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 7.83 (1H, d, J=8Hz), 8.01 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8.10 (1H, br-s), 8.57 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 9.57 (1H, s), 10.31 (1H, s)

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 2956, 1714, 1660, 1582, 1442, 1286, 756, 69

2

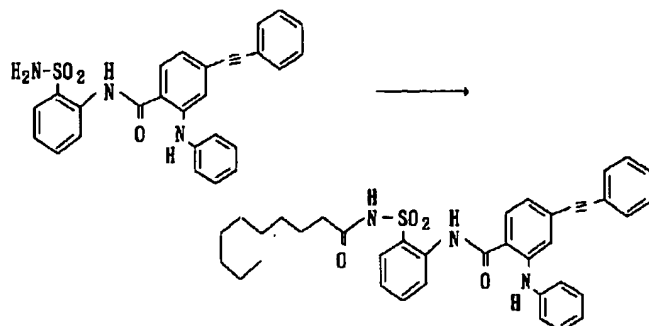
EI-MS ( $m/z$ , %): 565 ( $m^+$ , 41), 467 (4), 295 (100), 267 (13), 205 (29)

【0505】実施例78: N-[2-(2-フェニルア

ミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)ベンゼンスルホニル]デカンアミド

【0506】

【化124】



【0507】窒素気流下、実施例73で製造した2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニル-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド250mg (0.54mmol) 及び炭酸カリウム148mg (1.07mmol) のジオキサン (10ml) 及び水 (10ml) の混合溶液に、デカノイルクロリド153mg (0.806mmol) を加え室温で20時間撹拌した。反応溶液に、1M-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製し、標記化合物238mg (収率71.5%) を得た。

【0508】NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.86 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.12-1.32 (11H, m), 1.50-1.62 (3H, m), 2.23 (2H, t,  $J=7$ Hz), 6.99 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 7.09 (1H, t,  $J=7$ Hz), 7.24-7.42 (8H, m), 7.47-7.68

(1H, t,  $J=7$ Hz), 7.83 (1H, d,  $J=8$ Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 1Hz), 8.08 (1H, s), 8.57 (1H, d,  $J=8$ Hz), 9.57 (1H, s), 10.32 (1H, s)

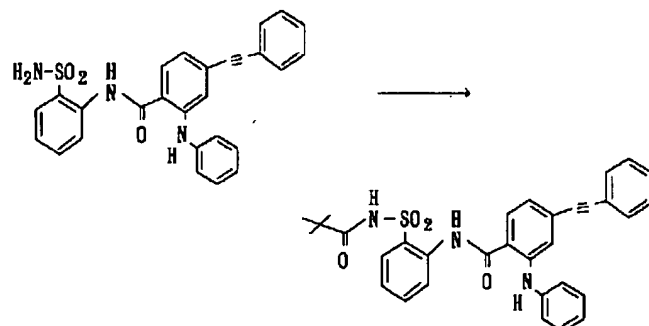
IR ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ , KBr): 3252, 2928, 2856, 2216, 1714, 1668, 1594, 1578, 1564, 1524, 1500, 1470, 1440, 1418, 1342, 1314, 1286, 1226, 1156, 870, 754, 724, 690, 582

EI-MS ( $m/z$ , %): 621 ( $m^+$ , 50%), 467 (12), 446 (13), 295 (100), 278 (9), 267 (13)

【0509】実施例79: N-[2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニルベンズアミド)ベンゼンスルホニル]ピバルアミド

【0510】

【化125】



【0511】窒素気流下、実施例73で製造した2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニル-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド226mg (0.48mmol) 及び、4-ジメチルアミノピリジン118mg (0.96mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液にピバロイルクロリド0.07ml (0.57mmol) を加え室温で1時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出し

た。有機層を1M-塩酸、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物150mg (収率56.0%) を得た。

【0512】NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.14 (9H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=8$ Hz, 2Hz), 7.09 (1H, ddd,  $J=8$ Hz, 8Hz, 2Hz), 7.24-7.31 (3H, m), 7.33

-7.39 (5H, m), 7.48-7.53 (3H, m), 7.68 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, br-s), 8.53 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 9.57 (1H, s), 10.25 (1H, s)  
 IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2212, 1704, 1658, 1582, 1558, 1532, 1472, 1442

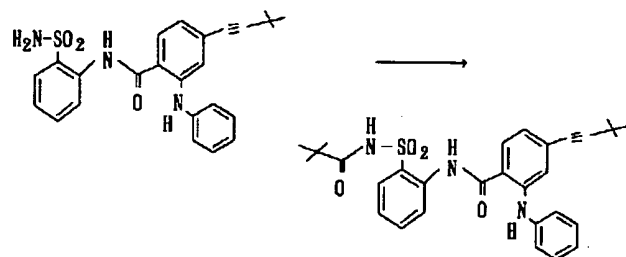
EI-MS ( $m/z$ , %): 551 ( $m+$ , 49), 21 (30), 295 (100), 195 (48)

融点: 223-224°C

【0513】実施例80: N-[2-[4-(3,3-ジメチルブチニル)-2-フェニルアミノベンズアミド]ベンゼンスルホニル]ピバロアミド

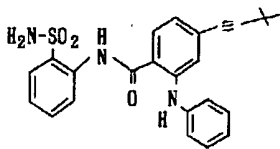
【0514】

【化126】



【0515】窒素気流下、実施例70で製造した4-(3,3-ジメチルブチニル)-2-フェニルアミノ-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド200mg (0.45mmol) 及び、4-ジメチルアミノピリジン110mg (0.9mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液にピバロイルクロリド0.06ml (0.49mmol) を加え室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物180mg (収率75.0%) を得た。

【0516】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (9H, s), 1.38 (9H, s), 6.87 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.22-7.29



【0519】窒素気流下、実施例70で製造した4-(3,3-ジメチルブチニル)-2-フェニルアミノ-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド300mg (0.67mmol) 及び、4-ジメチルアミノピリジン180mg (1.47mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に無水酢酸0.07ml (0.74mmol) を加え室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次専用し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒

(3H, m), 7.32-7.38 (3H, m), 7.67 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, br-s), 8.50 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ )  
 9.519 (1H, s), 10.17 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2224, 1714, 1652, 1594, 1580, 1564, 1530, 1498

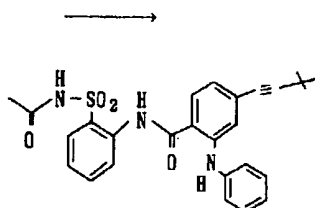
EI-MS ( $m/z$ , %): 531 ( $m+$ , 85), 175 (100), 260 (53)

融点: 218-219°C

【0517】実施例81: N-[2-[4-(3,3-ジメチルブチニル)-2-フェニルアミノベンズアミド]ベンゼンスルホニル]アセトアミド

【0518】

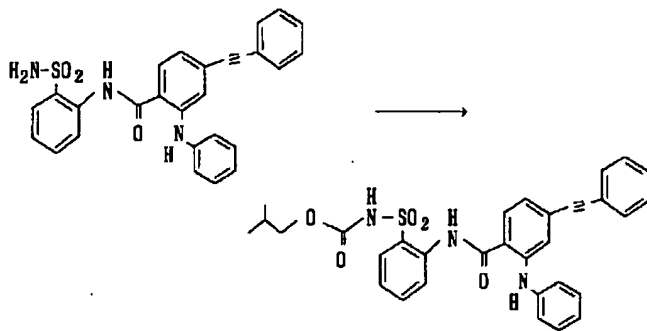
【化127】



を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物235mg (収率72.0%) を得た。

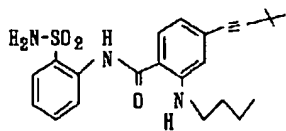
【0520】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (9H, s), 2.04 (3H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 7.22-7.29 (3H, m), 7.31-7.39 (3H, m), 7.66 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, dd,  $J$

=8Hz, 2Hz), 8.26 (1H, br-s), 8.55 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz) 9.49 (1H, s), 10.24 (1H, s)  
 IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2224, 1730, 1658, 1582, 1556, 1538, 1498, 1470, 1442, 1418, 1336, 1270  
 EI-MS ( $m/z$ , %): 489 ( $m^+$ , 73), 275 (100), 260 (70)



【0523】窒素気流下、実施例73で製造した2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド500mg (1.07mmol) 及び、4-ジメチルアミノピリジン289mg (2.36mmol) のテトラヒドロフラン(10ml) 溶液にクロロ炭酸イソブチル0.15ml (1.18mmol) を加え室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物455mg (収率75.0%) を得た。

【0524】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (6H, d, J=7Hz), 1.80-1.90 (1H, m), 3.85 (2H, d, J=7Hz), 6.98 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.10 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 2Hz), 7.24



【0527】窒素気流下、2-ブチルアミノ-4-(3,3-ジメチルブチニル)-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド300mg (0.70mmol) 及び、4-ジメチルアミノピリジン189mg (1.55mmol) のテトラヒドロフラン(10ml) 溶液に無水酢酸0.07ml (0.74mmol) を加え室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層

融点: 208-209°C

【0521】実施例82: N-[2-[(2-メチルプロピルオキシカルボニルアミノ)スルフォニル]フェニル]2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド

【0522】

【化128】

-7.31 (4H, m), 7.32-7.39 (4H, m), 7.47-7.55 (3H, m), 7.60 (1H, br-s), 7.68 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 2Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8.61 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 9.57 (1H, s), 10.27 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2212, 1716, 1674, 1582, 1556, 1516, 1472, 1424, 1356, 1226

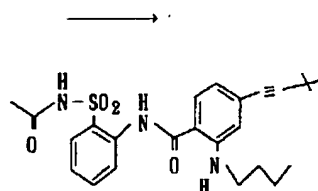
FAB-MS ( $m/z$ , %): 566 (M-H, 23), 265 (100)

融点: 155-156°C

【0525】実施例83: N-[2-[2-ブチルアミノ-4-(3,3-ジメチルブチニル)ベンズアミド]ベンゼンスルホニル]アセトアミド

【0526】

【化129】



を水、硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物250mg (収率76.0%) を得た。

【0528】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (3H, t, J=7Hz), 1.33 (9H, s), 1.44-1.56 (2H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 2.04 (3H, s), 3.18 (2H,

t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, br-s), 8.01 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, br-s), 8.48 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 10.02 (1H, s)  
 IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3392, 3196, 2972, 2932, 2872, 2228, 1736, 1

640, 1598, 1584, 1564, 1530, 1474, 1444, 1348, 1290, 1236, 1212, 1154, 854, 766

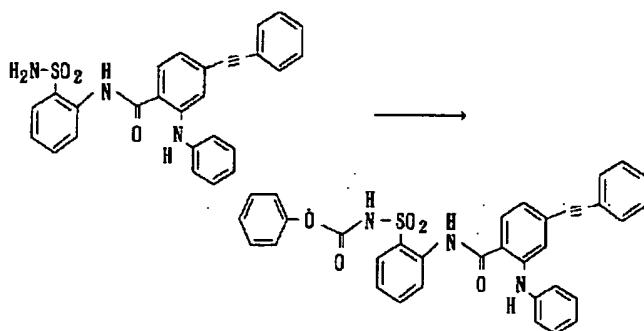
EI-MS ( $m/z$ , %): 489 ( $m+$ , 73), 275 (100), 260 (70)

融点: 155-156°C

【0529】実施例84: 2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニル-N-[2-[(フェニルオキシカルボニル)アミノ]スルホニル]フェニル]ベンズアミド

【0530】

【化130】



【0531】窒素気流下、実施例73で製造した2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニル-N-(2-スルファモイルフェニル)ベンズアミド548mg (1.18mmol) 及び、4-ジメチルアミノピリジン316mg (2.60mmol) の酢酸エチル (10ml) 溶液にクロロ炭酸フェニル0.18ml (1.42mmol) を加え室温で1時間撹拌した。反応溶液を硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をエーテルで洗浄して、標記化合物520mg (収率75.0%) を得た。

【0532】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.96 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.00-7.04 (2H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 7.18-7.38, (11H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.49-7.53 (2H, m), 7.68-7.74 (2H, m), 7.82 (1H, br-s), 8.09 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$

$z$ ,  $2\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 9.50 (1H, s), 10.23 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3392, 3064, 2864, 2216, 1748, 1646, 1582, 1560, 1528, 1498, 1476, 1442, 1420, 1360, 1320, 1288, 1226, 1198, 1162, 1128, 898, 754

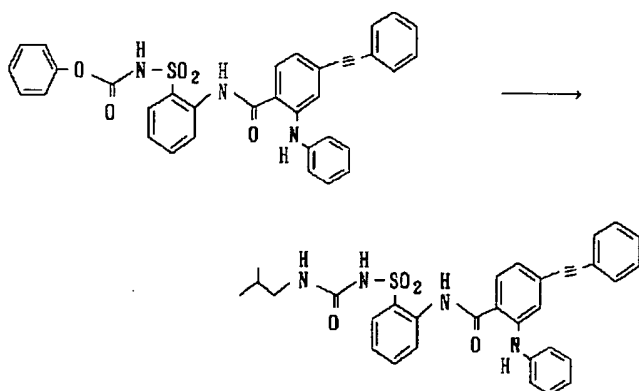
FAB-MS ( $m/z$ , %): 586 ( $M-H$ , 22), 451 (100)

融点: 146-147°C

【0533】実施例85: 2-フェニルアミノ-4-フェニルエチニル-N-[2-[[2-メチルプロピルアミノ]カルボニルアミノ]スルホニル]フェニル]ベンズアミド

【0534】

【化131】



【0535】実施例84で製造した2-フェニルアミノ

-4-フェニルエチニル-N-[2-[(フェニルオキシ

シカルボニルアミノ)スルフォニル]フェニル]ベンズアミド105mg (0.18mmol)及び、イソブチルアミン0.04ml (0.36mmol)のベンゼン(5ml)溶液を2時間加熱還流した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルで再結晶して、標記化合物70mg (収率69.0%)を得た。

【0536】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.83 (6H, d, J=7Hz), 1.64-1.71 (1H, m), 2.91 (2H, dd, J=7Hz, 6Hz), 6.23 (1H, br-s), 6.94 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.10 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.21-7.28 (3H, m), 7.32-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=2Hz), 7.48-7.53 (2H, m), 7.66 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 2Hz), 7.69 (1H, d, J=8Hz),

7.88 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8.36 (1H, br-s), 8.56 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 9.56 (1H, s), 10.00 (1H, s)

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3392, 3268, 3064, 2960, 2932, 2220, 1682, 1658, 1580, 1554, 1530, 1498, 1472, 1442, 1418, 1344, 1320, 1288, 1224, 1152, 752

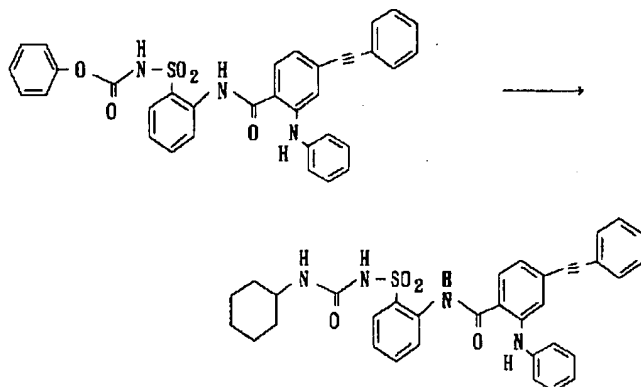
FAB-MS (m/z, %): 565 (M-H, 16), 265 (100)

融点: 183-184℃

【0537】実施例86: N-[2-[[ (シクロヘキシルアミノ)カルボニルアミノ]スルホニル]フェニル]2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド

【0538】

【化132】



【0539】実施例84で製造した2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル-N-[2-[[ (フェニルオキシカルボニルアミノ)スルフォニル]フェニル]ベンズアミド200mg (0.34mmol)及び、シクロヘキシルアミン0.09ml (0.75mmol)のベンゼン(5ml)溶液を2時間加熱還流した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルで再結晶して、標記化合物136mg (収率67.0%)を得た。

【0540】NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 1.06 (2H, m), 1.20-1.28 (2H, m), 1.45-1.70 (4H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 6.00 (1H, br-s), 6.96 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.11 (1H, ddd, J=8Hz, 8Hz, 1Hz), 7.24-7.30 (5H, m), 7.32-7.40 (4H, m), 7.46 (1H, d, J

=2Hz), 7.49-7.53 (2H, m), 7.64-7.74 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8.57 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 9.55 (1H, s), 10.03 (1H, s)

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3400, 3316, 3240, 2940, 2856, 2212, 1686, 1662, 1584, 1556, 1530, 1498, 1470, 1444, 1422, 1338, 1284, 1252, 1218, 1154, 1128, 1028, 756

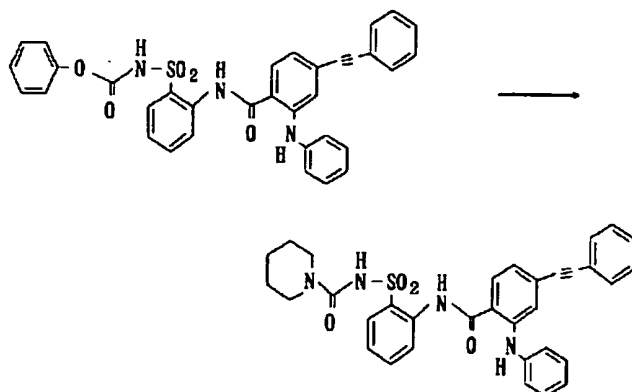
FAB-MS (m/z, %): 591 (M-H, 9), 311 (100)

融点: 188-189℃

【0541】実施例87: 2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル-N-[2-[[ (ピペリジノカルボニルアミノ)スルホニル]フェニル]ベンズアミド

【0542】

【化133】



【0543】実施例84で製造した2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル-N-[2-[(フェニルオキシカルボニルアミノ)スルホニル]フェニル]ベンズアミド200mg (0.34mmol) 及び、ピペリジン0.07ml (0.75mmol) のベンゼン (5ml) 溶液を2時間加熱還流した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルで再結晶して、標記化合物94mg (収率50%) を得た。

【0544】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.55 (6H, br-s), 3.32 (4H, br-s), 6.98 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 7.24-7.30 (5H, m), 7.31-7.39 (4H, m), 7.47-7.57 (3H, m), 7.64 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.90

(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ), 9.64 (1H, s), 10.53 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3268, 2940, 2860, 2212, 1682, 1660, 1582, 1562, 1536, 1498, 1478, 1442, 1422, 1316, 1286, 1256, 1228, 1160, 752

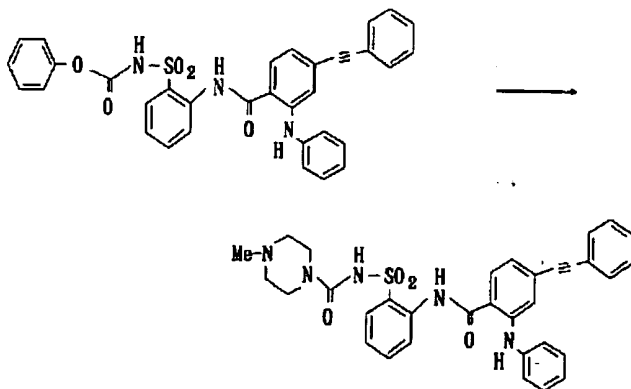
FAB-MS ( $m/z$ , %) : 577 (M-H, 100), 265 (66)

融点: 163-164°C

【0545】実施例88: N-[2-[(4-メチルピペラジニル)カルボニルアミノ]スルホニル]フェニル]2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド

【0546】

【化134】



【0547】実施例84で製造した2-フェニルアミノ-4-フェニルエチル-N-[2-[(フェニルオキシカルボニルアミノ)スルホニル]フェニル]ベンズアミド160mg (0.27mmol) 及び、1-メチルピペラジン0.07ml (0.75mmol) のベンゼン (5ml) 溶液を2時間加熱還流した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をアセトニトリルで再結晶して、標記化合物130mg

(収率81.0%) を得た。

【0548】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.23 (4H, br-s), 3.44 (4H, br-s), 6.84 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.94-7.04 (2H, m), 7.16 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.21-7.30 (6H, m), 7.34-7.44 (4H, m), 7.76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, br-s), 8.33 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.56 (1H, s), 10.39 (1H, s)  
IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3316, 3056, 2

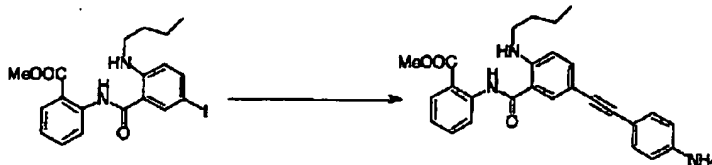
940, 2856, 2800, 2212, 1660, 1590, 1556, 1536, 1498, 1464, 1442, 1420, 1320, 1292, 1266, 1226, 1142, 1106, 756  
FAB-MS ( $m/z$ , %): 592 (M-H, 62), 197 (100)

融点: 181-182°C

【0549】参考例44: 2-[(4-アミノ)フェニルエチニル-2-ブチルアミノベンズアミド]安息香酸メチル

【0550】

【化135】



【0551】2-(2-ブチルアミノ-5-ヨードベンズアミド)安息香酸メチル300mg (0.66mmol)のジエチルアミン(12ml)及びテトラヒドロフラン(5ml)の混合溶液に4-エチルアニリン200mg (1.72mmol)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム23mg (0.03mmol)及びヨウ化銅12mg (0.06mmol)を加え、室温で20時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物270mg (収率92.6%)を得た。

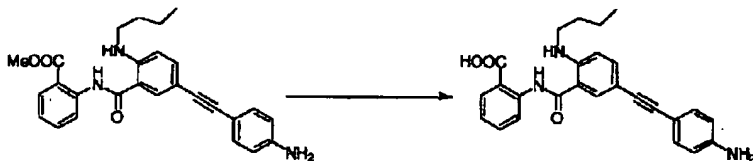
【0552】NMR ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 0.97 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.42-1.52 (2H,

m), 1.64-1.72 (2H, m), 3.18-3.22 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.97 (3H, s), 6.63 (2H, d,  $J=8$ Hz), 6.68 (1H, d,  $J=9$ Hz), 7.08-7.14 (1H, m), 7.33 (2H, d,  $J=8$ Hz), 7.46 (1H, dd,  $J=9, 2$ Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 7.88 (1H, d,  $J=2$ Hz), 7.95 (1H, t,  $J=5$ Hz), 8.07 (1H, dd,  $J=8, 1$ Hz), 8.66-8.72 (1H, d,  $J=8$ Hz), 11.71 (1H, s)

【0553】実施例89: 2-[(4-アミノ)フェニルエチニル-2-ブチルアミノベンズアミド]安息香酸

【0554】

【化136】



【0555】参考例44で製造した2-[(4-アミノ)フェニルエチニル-2-ブチルアミノベンズアミド]安息香酸メチル270mg (0.61mmol)のジオキサン(20ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液3mlを加え、室温で24時間撹拌した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物170mg (収率65.2%)を得た。

【0556】NMR ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 0.98 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.43-1.54 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 3.21 (2H, t,  $J=7$ Hz), 6.57 (2H, d,  $J=8$ Hz), 6.69 (1H, d,  $J=9$ Hz), 6.97-

7.04 (1H, m), 7.33 (2H, d,  $J=8$ Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=9, 2$ Hz), 7.57-7.64 (1H, m), 7.88 (1H, d,  $J=2$ Hz), 8.01 (1H, dd,  $J=8, 1$ Hz), 8.78 (1H, d,  $J=8$ Hz), 11.68 (1H, s)

IR ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ , KBr): 3396, 1652, 1592, 1528, 1224, 764

FAB-MS ( $m/z$ , %): 426 (M-H, 100)

融点: 190 分解

【0557】参考例45: 2-(2-クロロ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル

【0558】

【化137】



【0559】2-クロロ-5-フェニルエチニル安息香酸2.8g(10.91mmol)の無水ベンゼン(20ml)溶液に塩化チオニル2.0ml及びN,N-ジメチルホルムアミド数滴を加え、1時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル(20ml)に溶解し、これを氷冷下炭酸カリウム2.3g(16.36mmol)、2-アミノ安息香酸エチル1.6ml(10.91mmol)の水(20ml)及び酢酸エチル(10)の混合溶液に滴下し、室温で18時間撹拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物4.12g(収率93.5%)を得た。

【0560】NMR( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.40(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.37(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.14-7.20(1H, m), 7.34-7.40(3H, m), 7.45(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.50-7.58(3H, m), 7.60-7.66(1H, m), 7.80(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.10(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 8.88(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.57(1H, s)

【0561】参考例46: 2-(2-クロロ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸

【0562】

【化138】



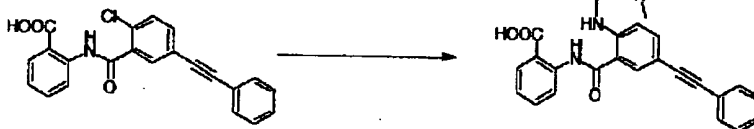
【0563】参考例45で製造した2-(2-クロロ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル4.12g(10.20mmol)のエタノール(20ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム水溶液30mlを加え、3時間加熱還流した。反応溶液に1M-濃塩酸を加え、酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、標記化合物3.26g(収率85.0%)を得た。

7.20(1H, m), 7.33-7.38(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.50-7.58(3H, m), 7.64-7.70(1H, m), 7.81(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.12(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 8.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.39(1H, s)

【0565】実施例90: 2-[(2-ジメチルアミノ)エチルアミノ-5-フェニルエチニルベンズアミド]安息香酸

【0566】

【化139】



【0567】参考例46で製造した2-(2-クロロ-5-フェニルエチニルベンズアミド)安息香酸エチル0.90g(2.39mmol)のN,N-ジメチルエチレンジアミン(8ml)溶液に炭酸カリウム0.40g(2.87mmol)及び5wt.%の活性化銅を加え、封管中180℃で3時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応溶液に1M-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物0.42g(収率41.1%)を得た。

【0568】NMR( $\delta$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.83

(6H, s), 3.29(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.64-3.74(2H, m), 6.98(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.19-7.26(1H, m), 7.40-7.46(3H, m), 7.49-7.55(2H, m), 7.58(1H, dd,  $J=9, 2\text{Hz}$ ), 7.62-7.68(1H, m), 7.91(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.94-8.00(1H, m), 8.04(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 8.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.98(1H, s)

IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2208, 1680, 1660, 1592, 1530, 1228, 754

FAB-MS (m/z, %): 426 (M-H, 100)

融点: 181-183°C

【0569】薬理試験1: ACC阻害活性の測定

1. ACCの精製

12週齢の雄性SD系ラットを2日間絶食後、高ショ糖食(67% sucrose, 17.1% casein, 9.8% cellulose, 5% salt, 0.1% choline chloride, 1% vitamins)を2日間与え、エーテル麻酔下に断頭、放血を行った後、速やかに肝臓を取り出した。氷冷した緩衝液A(225mM mannitol, 75mM sucrose, 10mM Tris/HCl (pH7.5), 0.05mM EDTA-2Na, 5mM potassium citrate, 2.5mM MnCl<sub>2</sub>, 10mg/l aprotinin, 10mg/l leupeptin, 10mg/l antitrypsin)中でこの肝臓を細切し、水分を除去した後、5ml/gになるように緩衝液Aを加え、ポリトロンホモジナイザーで4分間ホモジナイズした。これを、1,000gで10分間遠心分離した後、上清を17,000gで10分間高速遠心分離した。

【0570】得られた上清を35%になるように硫酸アンモニウムを加え、45分間攪拌して、17,000gで10分間高速遠心分離した。得られた沈殿に100mlの緩衝液B(100mM Tris/HCl (pH7.5), 0.5M NaCl, 1mM EDTA-2Na, 0.1mM DTT, 10% glycerol, 10mg/l aprotinin, 10mg/l leupeptin, 10mg/l antitrypsin)を加え、40,000gで20分間超遠心分離を行い、上清を150倍容の緩衝液C(100mM Tris/HCl (pH7.5), 0.5M NaCl, 1mM EDTA-2Na, 0.1mM DTT, 10% glycerol)で一晩透析し、5μm径のフィルターで濾過を行った。濾液をビオチンアフィニティーカラムにアプライし、緩衝液Bで洗浄した後に、5mM ビオチンを含む緩衝液BでACCを溶出した。

【0571】2. ACC阻害活性の測定

前記実施例で製造した化合物をそれぞれDMSOに溶解しガラスバイアルに入れ、250μlのACCを含む試

薬1(40mM Tris/HCl (pH7.5), 40mM MgCl<sub>2</sub>, 40mM sodium citrate, 2mM DTT, 100μg/ml fatty acid free BSA)を加え、37°Cで30分間恒温槽で加温し、氷冷後に74kBqのNaH<sup>14</sup>CO<sub>3</sub>を含む250μlの試薬2(40mM Tris/HCl (pH7.5), 2mM DTT, 8mM ATP, 0.5mM acetyl CoA)を添加し、更に37°Cで10分間恒温槽で加温した後に0.1mlの1N-HClを添加して反応を停止した。減圧下でガラスバイアル中の水分を完全に除去後、ガラスバイアルに乳化シンチレーター(クリアゾルI)を添加し、液体シンチレーションカウンターにて<sup>14</sup>Cの放射能を測定した。各化合物の阻害活性(5.6×10<sup>-6</sup>mol)を求めた。その結果を表1に示す。

【0572】薬理試験2: 細胞内脂肪酸合成に対する阻害活性(FA合成阻害活性)合成の測定

前記実施例で製造した化合物をそれぞれDMSOで溶解し、実験培養液(DMEM, 0.05μg/ml Insulin, 0.1mg/ml glucose, 18.5kBq/ml [<sup>14</sup>C]-glucose)に添加した。0.75×10<sup>6</sup> cells/mlに調製した。またHepG2細胞を、12well plateに1ml/wellで播種し、5%CO<sub>2</sub>, 37°Cで一晩培養後(培養液: DMEM, 4.5g/ml、グルコース、10% FBS)の細胞をPBS(-)緩衝液にて2度洗浄し、実験培養液を0.5ml/wellで添加した後、5%CO<sub>2</sub>, 37°Cで3時間培養した。培養後、氷冷したPBS(-)緩衝液で細胞を2度洗浄し、かきとった細胞の脂質を脂質抽出液(クロロホルム: メタノール=2:1)にて抽出した。抽出物にエタノール2.5mlおよび33%水酸化カリウム0.1mlを加えて70°Cで1時間湯浴した。この反応物から再び脂質を抽出し、抽出物をシリカゲル薄層板に適用した。これを展開液(ヘキサン: ジエチルエーテル: 酢酸=80:20:1)にて展開後、脂肪酸のヨウ素発色部位を採取し、その放射能を液体シンチレーションカウンターにて測定した。各化合物の阻害活性%(3.0×10<sup>-5</sup>M)を求めた。その結果を表1に示す。

【0573】

【表1】

実施例 番号	化合物名	ACC阻害活性(%) ( $5.6 \times 10^{-6} \text{M}$ )	FA合成阻害(%) ( $3.0 \times 10^{-5} \text{M}$ )
7	2-(4-ベンジルオキシ- 2-フェニルアミノベンズア ミド)安息香酸	22.8	92.3
8	2-(2-フェニルアミノ- 4-フェニルエチルベンズ アミド)安息香酸	53.7	76.2
9	2-[4-フェニルエチル -2-(3-トリフルオロメ チルフェニルアミノ)ベンズ アミド]安息香酸	61.3	66.5
15	2-(2-ヘキシルアミノ- 4-フェニルエチルベンズ アミド)安息香酸	40.2	34.9
16	2-(2-ベンジルアミノ- 4-フェニルエチルベンズ アミド)安息香酸	57.8	51.2
21	2-(2-n-オクチルアミ ノベンズアミド)安息香酸	41.5	37.2
22	2-(2-n-デシルアミノ ベンズアミド)安息香酸	37.3	36.0
30	2-(2,6-ジヘキシルア ミノベンズアミド)安息香酸	38.4	91.6
31	2-[4-フェニルエチル -2-(3-フェニルプロピ ルアミノ)ベンズアミド]安 息香酸	93.7	50.5
33	2-(2-ブチルアミノ-4 -フェニルエチルベンズア ミド)安息香酸	77.2	62.5
35	2-[5-フェニルエチル -2-(3-フェニルプロピ ル)アミノベンズアミド]安 息香酸	69.0	54.9
36	2-(2-フェニルアミノ- 5-フェニルエチルベンズ アミド)安息香酸	87.8	82.8
37	2-(2-メチルアミノ-4 -フェニルエチルベンズア ミド)安息香酸	41.7	78.6

【0574】

【表2】

表1のつづき

実施例 番号	化合物名	ACC阻害活性(%) ( $5.6 \times 10^{-6} \text{M}$ )	FA合成阻害(%) ( $3.0 \times 10^{-5} \text{M}$ )
40	2-[2-ブチルアミノ-5- -(4-ニトロフェニル)エ チニルベンズアミド]安息香酸	69.9	80.5
41	2-[2-ブチルアミノ-5- -(4-シアノフェニル)エ チニルベンズアミド]安息香酸	80.5	85.3
42	2-[2-ブチルアミノ-5- -(4-ヒドロキシフェニル )エチニルベンズアミド]安 息香酸	92.5	54.7
43	2-(2-メチルアミノ-5- フェニルエチニルベンズア ミド)安息香酸	79.0	97.3
44	2-(2-エチルアミノ-5- フェニルエチニルベンズア ミド)安息香酸	86.5	98.3
45	2-(2-プロピルアミノ- 5-フェニルエチニルベンズ アミド)安息香酸	87.6	95.0
46	2-(2-ブチルアミノ-5- フェニルエチニルベンズア ミド)安息香酸	79.8	85.7
47	5-クロロ-2-(4-ベン ジロキシ-2-フェニルア ミノベンズアミド)安息香酸	73.1	77.6
49	3-(4-ベンジロキシ- 2-フェニルアミノベンズア ミド)-2-ナフタレンカル ボン酸	75.2	56.6
52	2-(4-ベンジロキシ- 2-フェニルアミノベンズア ミド)-5-ヒドロキシ安息 香酸	49.4	25.2
53	5-クロロ-2-(2-フェ ニルアミノ-4-フェニルエチ ニルベンズアミド)安息香酸	84.1	64.4
55	3-(2-フェニルアミノ- 4-フェニルエチニルベンズ アミド)-2-ナフタレンカ ルボン酸	58.9	42.4

【0575】

【表3】

表1のつづき

実施例 番号	化合物名	ACC阻害活性(%) ( $5.6 \times 10^{-6} \text{M}$ )	FA合成阻害(%) ( $3.0 \times 10^{-5} \text{M}$ )
56	5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸	76.3	53.6
57	5-メチル-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸	78.0	67.6
59	3-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)チオフェンカルボン酸	55.1	85.3
60	5-プロモ-2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)安息香酸	82.2	67.1
61	1-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)シクロヘキサカルボン酸	30.0	70.3
62	2-[4-(4-オクタン-1-イル)-2-フェニルアミノフェニルアミノベンズアミド]安息香酸	67.4	70.2
63	2-[4-(3,3-ジメチルブチル)-2-フェニルアミノベンズアミド]安息香酸	80.7	87.0
64	2-[2-フェニルアミノ-4-(ペンタン-1-イル)ベンズアミド]安息香酸	74.1	87.2
65	2-[2-ブチルアミノ-4-(3,3-ジメチルブチル)ベンズアミド]安息香酸	48.5	59.6
66	2-[2-ブチルアミノ-5-(2-ピリジルエチル)ベンズアミド]安息香酸	47.8	72.2
67	2-[2-ブチルアミノ-5-(2-チオフェニルエチル)ベンズアミド]安息香酸	56.7	65.6
74	N-[2-(2-フェニルアミノ-4-フェニルエチルベンズアミド)ベンゼンスルホニル]ベンズアミド	52.9	58.6

【0576】

【表4】

表1のつづき

実施例 番号	化合物名	ACC阻害活性(%) ( $5.6 \times 10^{-8} \text{M}$ )	FA合成阻害(%) ( $3.0 \times 10^{-8} \text{M}$ )
75	N-[2-(2-フェニルア ミノ-4-フェニルエチニル ベンズアミド)ベンゼンスル ホニル]-4-トリフルオロ メチルベンズアミド	26.0	14.6
76	N-[2-(2-フェニルア ミノ-4-フェニルエチニル ベンズアミド)ベンゼンスル ホニル]アセトアミド	87.5	69.4
77	N-[2-(2-フェニルア ミノ-4-フェニルエチニル ベンズアミド)ベンゼンスル ホニル]ヘキサナミド	88.1	84.9
78	N-[2-(2-フェニルア ミノ-4-フェニルエチニル ベンズアミド)ベンゼンスル ホニル]デカンアミド	59.5	19.7
79	N-[2-(2-フェニルア ミノ-4-フェニルエチニル ベンズアミド)ベンゼンスル ホニル]ピパルアミド	83.7	64.9
80	N-[2-[4-(3,3-ジ メチルブチニル)-2-フ ェニルアミノベンズアミド] ベンゼンスルホニル]ピパル アミド	49.7	67.7
81	N-[2-[4-(3,3-ジ メチルブチニル)-2-フ ェニルアミノベンズアミド] ベンゼンスルホニル]アセト アミド	28.0	84.4
82	N-[2-[(2-メチルブ ロピロキシカルボニルアミ ノ)スルホニル]フェニル ]2-フェニルアミノ-4- フェニルエチニルベンズアミド	91.9	67.2

【0577】

【発明の効果】上記したように、本発明は心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病等の成人病のリスクファクターとなる内臓脂肪症候群の治療に有効なACC活性阻害剤としての上

記一般式(I)で表される新規な芳香族アミド誘導体を提供するものであり、その医療上の効果は多大なものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

FI

A61K 31/19  
31/38  
31/44  
31/445  
C07C 255/58  
311/46  
311/51  
C07D 213/56  
213/80  
295/14  
333/24  
333/38

601

A61K 31/19  
31/38  
31/44  
31/445  
C07C 255/58  
311/46  
311/51  
C07D 213/56  
213/80  
295/14  
333/24  
333/38

601

Z

(72)発明者 中村 隆

東京都中央区日本橋浜町2丁目62番5号

富士レビオ株式会社内